Manfred Stumpfe

# BEDEUTUNG DER BESTIMMUNG VON $\beta_2$m, DER IMMUNGLOBULINE G, A, M, D UND E SOWIE VON FERRITIN, TRANSFERRIN UND „AKUTEN-PHASEN-PROTEINEN" IN DER DIAGNOSTIK, VERLAUFSBEURTEILUNG UND PROGNOSEFINDUNG BEI PATIENTEN MIT HODGKIN- UND NON-HODGKIN-LYMPHOMEN

Diss. München
1983

AUS DEM INSTITUT FÜR KLINISCHE CHEMIE

AM KLINIKUM GROSSHADERN DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. M. Knedel

# BEDEUTUNG DER BESTIMMUNG VON $\beta_2$m, DER IMMUNGLOBULINE G, A, M, D UND E SOWIE VON FERRITIN, TRANSFERRIN UND "AKUTEN-PHASEN-PROTEINEN" IN DER DIAGNOSTIK, VERLAUFSBEURTEILUNG UND PROGNOSEFINDUNG BEI PATIENTEN MIT HODGKIN- UND NON-HODGKIN-LYMPHOMEN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Manfred Stumpfe

aus Ottobrunn/München

1983

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

| | |
|---|---|
| Berichterstatter: | Prof. Dr. A. Fateh-Moghadam |
| Mitberichterstatter: | Prof. Dr. M. Knedel |
| Dekan: | Prof. Dr. W. Spann |

Tag der mündlichen Prüfung: 6. Dezember 1983

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Meinen Eltern gewidmet

# I N H A L T S V E R Z E I C H N I S


| | | Seite |
|---|---|---|
| 1. | EINLEITUNG | 1 |
| 2. | FRAGESTELLUNG | 13 |
| 3. | METHODIK | 15 |
| 3.1. | Gewinnung und Lagerung der Proben | 15 |
| 3.2. | Quantitative Immunglobulin-Bestimmung | 15 |
| 3.2.1. | Prinzip der Methode | 15 |
| 3.2.2. | Praktische Durchführung der quantitativen Immunglobulin-Bestimmung | 17 |
| 3.2.2.1. | Notwendige Reagenzien | 17 |
| 3.2.2.2. | Ansetzen der Reagenzien für den Test | 18 |
| 3.2.2.3. | Herstellung der Antikörperverdünnung | 18 |
| 3.2.2.4. | Aufstellung der Standardreihe | 18 |
| 3.2.2.5. | Verdünnung der zu untersuchenden Proben | 19 |
| 3.2.2.6. | Testgang | 19 |
| 3.2.2.7. | Auswertung des Tests | 20 |
| 3.3. | Die Bestimmung von Transferrin | 20 |
| 3.3.1. | Prinzip der Methode | 21 |
| 3.3.2. | Praktische Durchführung der lasernephelometrischen Transferrin-Bestimmung | 22 |
| 3.3.2.1. | Notwendige Laborgeräte und Reagenzien | 23 |
| 3.3.2.2. | Ansetzen der Reagenzien | 23 |
| 3.3.2.3. | Herstellung der Antiserumverdünnung | 24 |
| 3.3.2.4. | Herstellen der Eichkurve | 24 |
| 3.3.2.5. | Vorbereitung der Patientenproben | 25 |
| 3.3.2.6. | Testgang | 26 |
| 3.3.2.7. | Auswertung der Transferrin-Bestimmung | 30 |
| 3.3.2.8. | Qualitätskontrolle der lasernephelometrischen Transferrin-Bestimmung | 30 |
| 3.4. | Die Bestimmung von IgE und $ß_2$-Mikroglobulin | 31 |
| 3.4.1. | Prinzip der Methode | 31 |
| 3.4.2. | Praktische Durchführung des "Phadebas IgE/$ß_2$-micro-Tests" | 31 |

Seite

3.4.2.1. Notwendige Laborgeräte und Reagenzien 33
3.4.2.2. Ansetzen der Reagenzien für den Test 35
3.4.2.3. Ansetzen der Eichlösungen 36
3.4.2.4. Verdünnung der zu untersuchenden Proben 37
3.4.2.5. Testgang 37
3.4.2.6. Auswertung des Tests 39
3.4.2.7. Qualitätskontrolle der Phadebas-Teste 43
3.5. Die Bestimmung von Ferritin 43
3.5.1. Prinzip der Methode 43
3.5.2. Praktische Durchführung des "FER-IRON-RIA" 44
3.5.2.1. Notwendige Laborgeräte und Reagenzien 45
3.5.2.2. Verdünnung der zu untersuchenden Proben 46
3.5.2.3. Testansatz und -durchführung 46
3.5.2.4. Auswertung der Ergebnisse 50
3.5.2.5. Qualitätskontrolle des "FER-IRON-RIA" 51
3.6. Quantitative Bestimmung von IgD, $\alpha_2$-Makroglobulin, saures $\alpha_1$-Glykoprotein, Coeruloplasmin, $C_3$ und CRP 51
3.6.1. Prinzip der Methode 52
3.6.2. Praktische Durchführung der Immundiffusion 52
3.6.2.1. Notwendige Reagenzien und Laborgeräte 53
3.6.2.2. Ansetzen der Reagenzien 53
3.6.2.3. Aufstellen der Standardreihe 54
3.6.2.4. Verdünnung der Patientenproben 54
3.6.2.5. Durchführung der Teste 55
3.6.3. Auswertung des Testes 57
3.6.3.1. Messung der Präzipitate 57
3.6.3.2. Berechnung mit dem Computer 57
3.6.4. Qualitätskontrolle der radialen Immundiffusion 59
3.7. Statistische Berechnung 60

4. PATIENTENKOLLEKTIV 61

5. ERGEBNISSE 66
5.1. Die Immunglobuline G, A und M 66
5.1.1. Befunde bei Normalpersonen 66

Seite

5.1.2. Immunglobulin-Konzentrationen bei Patienten mit M. Hodgkin gegenüber der Norm 66
5.1.3. Immunglobuline G, A und M und klinische Stadien 71
5.1.4. Immunglobuline G, A und M und histologische Typen 76
5.1.5. Immunglobuline G, A und M und klinischer Verlauf 81
5.1.6. Immunglobuline G, A und M bei CLL 82
5.2. IgD 82
5.2.1. Festlegung des Referenzbereiches 82
5.2.2. IgD bei M. Hodgkin 83
5.2.3. IgD und klinische Stadien 85
5.2.4. IgD und Histologie 85
5.2.5. IgD und klinischer Verlauf 85
5.2.6. IgD und CLL 86
5.3. Das Immunglobulin E 86
5.3.1. Befunde bei Normalpersonen 86
5.3.2. IgE bei M. Hodgkin 88
5.3.3. IgE-Konzentrationen und klinische Stadien 88
5.3.4. Das Immunglobulin E und histologische Typen 89
5.3.5. IgE und klinischer Verlauf 90
5.3.6. IgE und CLL 91
5.4. Beta-2-Mikroglobulin 91
5.4.1. Verteilung der $ß_2$m-Serumkonzentrationen bei klinisch und chemisch gesunden Personen 91
5.4.2. $ß_2$m-Konzentrationen bei M. Hodgkin im Vergleich zum Normalkollektiv 92
5.4.3. $ß_2$m-Konzentrationen und klinische Stadien 93
5.4.4 $ß_2$m und histologische Typen 94
5.4.5. $ß_2$m und klinischer Verlauf 96
5.4.6. $ß_2$m und CLL 98
5.5. Ferritin und Transferrin 99
5.5.1. Referenzbereiche 99
5.5.1.1. Ferritin 99
5.5.1.2. Transferrin 99

Seite

5.5.2. Ferritin- und Transferrinkonzentrationen bei M. Hodgkin im Vergleich zum Normalkollektiv 102
5.5.3. Ferritin und Transferrin in Abhängigkeit von den klinischen Stadien 106
5.5.4. Ferritin und Transferrin in Abhängigkeit von der histologischen Typisierung bei M. Hodgkin 108
5.5.5. Ferritin und Transferrin und klinischer Verlauf 109
5.5.6. Ferritin und Transferrin bei CLL 112
5.6. Coeruloplasmin 113
5.6.1. Befunde bei Normalpersonen 113
5.6.2. Coeruloplasmin bei M. Hodgkin im Vergleich zum Normalkollektiv 113
5.6.3. Coeruloplasmin und klinische Stadien 114
5.6.4. Coeruloplasmin und histologische Typen 114
5.6.5. Coeruloplasmin und klinischer Verlauf 117
5.6.6. Coeruloplasmin und CLL 117
5.7. $\alpha_2$-Makroglobulin 119
5.7.1. Befunde bei Normalpersonen 119
5.7.2. $\alpha_2$-Makroblobulin bei M. Hodgkin 119
5.7.3. $\alpha_2$-Makroglobulin und klinische Stadien 119
5.7.4. $\alpha_2$-Makroglobulin und Histologie 122
5.7.5. $\alpha_2$-Makroglobulin und klinischer Verlauf 123
5.7.6. $\alpha_2$-Makroglobulin und CLL 123
5.8. Saures $\alpha_1$-Glykoprotein 124
5.8.1. Befunde bei Normalpersonen 124
5.8.2. $\alpha_1$-Glykoprotein bei M. Hodgkin 126
5.8.3. $\alpha_1$-Glykoprotein und klinische Stadien 126
5.8.4. $\alpha_1$-Glykoprotein und histologische Typen 127
5.8.5. $\alpha_1$-Glykoprotein und klinischer Verlauf 128
5.8.6. $\alpha_1$-Glykoprotein und CLL 128
5.9. Complement $C_3$ und CRP 130
5.9.1. Referenzbereich 130
5.9.2. $C_3$ und CRP bei M. Hodgkin 130

Seite

5.9.3. $C_3$ und CRP bei M. Hodgkin in Abhängigkeit vom Ausbreitungsstadium 134

5.9.4. $C_3$ und CRP in Abhängigkeit vom histologischen Typ der Lymphogranulomatose 136

5.9.5. $C_3$ und CRP in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf 137

5.9.6. $C_3$ und CRP bei CLL 139

6. DISKUSSION 141

6.1. Störung der Immunität bei M. Hodgkin und CLL 141

6.2. Die Immunglobuline G, A, M, D und E 165

6.3. $\beta_2$-Mikroglobulin 187

6.4. Ferritin und Transferrin 194

6.5. "Akute-Phasen-Proteine" 201

7. ZUSAMMENFASSUNG 209

8. TABELLARISCHER ANHANG 216
Zeichenerklärung 247

9. LEGENDE DER ABBILDUNGEN UND TABELLEN 248

10. LITERATURVERZEICHNIS 254

# 1. EINLEITUNG

Fortschritte in der immunologischen und immunhistologischen Forschung der letzten Jahre führten zu neuen Erkenntnissen über den Aufbau und die Funktion des lymphatischen Systems und damit im Zusammenhang zu neuen Klassifikationen der malignen Lymphome (265). Neben der Lymphogranulomatose als alleinigem Vertreter der Hodgkin-Lymphome werden unter den Non-Hodgkin-Lymphomen fünf zytogenetisch definierte Tumorgruppen subsumiert, von denen eine die chronisch lymphatische Leukäme (CLL) als Lymphom der B-Lymphozyten ist. Neben der Histologie und dem Malignitätsgrad zählen die Tumorgröße, die Knochenmarksinfiltration, das klinische Stadium, Allgemeinsymptome und immunhistologische Kriterien bei beiden Gruppen der malignen Lymphome zu den prognostisch wichtigen Faktoren.
Mit der Erkenntnis des Zusammenhangs der Lymphome mit dem Immunsystem und der Verfeinerung der immunologischen Methodik erkannte man zunehmend Störungen des immunologischen Systems bei den lymphoproliferativen Erkrankungen (Prädisposition gegenüber bestimmten Krankheitserregern; pathologische Ergebnisse von in vivo- und in vitro-Versuchen; Konzentrationsveränderungen der Immunglobuline G, A, M, D und E).
Die Synthese der Immunglobuline als Träger der humoralen Abwehr ist abhängig von einer intakten Interaktion der B- und T-Zellen des Immunsystems. Störungen dieser Beziehungen durch zahlenmäßige Umverteilungen dieser Lymphozyten oder ihrer Untergruppen, endogene Zellveränderungen oder exogen verursachte Funktionsdefekte (Serumproteine, Hemmfaktoren, Prostaglandin), hemmende oder fördernde Einflüsse über "Suppressor"- oder "Helper"-Zellen äußern sich in Serumkonzentrationsveränderungen dieser Proteine. Daraus ergeben sich Auswirkungen auf den Widerstand gegen den neoplastischen Pro-

zeß, auf das Risiko an Zweitmalignomen zu erkranken und die Prädisposition für infektiöse, bakterielle, virale und fungale Erkrankungen. Bei der Lymphogranulomatose ist vorwiegend die zelluläre Immunität gestört. In der Kutanreaktion vom verzögerten Typ zeigt sich eine Anergie auf ein oder mehrere Antigene (155), die Transplantatabstoßungsreaktion verläuft ebenso wie die Lymphozyten-Transfer-Reaktion pathologisch und in der gemischten Lymphozytenkultur (MLC) lassen sich die T-Lymphozyten nur schwach stimulieren. Auf den zellulären Defekt weisen ferner die seit langem bekannte Häufigkeit viraler und mykotischer Infektionen hin. Die humorale Immunität scheint dagegen weitgehend intakt zu sein (155).
Die chronisch lymphatische Leukämie wird demgegenüber als akkumulative Erkrankung funktionell mangelhafter B-Lymphozyten bezeichnet. Als Folge resultieren nicht nur die Hypogammaglobulinämie und das ausgeprägte Antikörpermangelsyndrom (AMS), sondern vor allem die klinisch lange bekannten Häufungen der bakteriellen Infektionen, besonders des oberen Respirationstraktes in Form von Pneumonien, Bronchitiden und Sinusitiden. Die Infektneigung stellt häufig ein initiales Symptom dar und ist nicht selten das führende Symptom während des ganzen Krankheitsverlaufes (185).

Eine der Ziele dieser Arbeit war das Studium der Immunglobuline bei CLL und M. Hodgkin in Abhängigkeit vom Stadium, Histologie, klinischem Verlauf und Therapie.

Das klinische und wissenschaftliche Interesse richtet sich aber nicht nur auf den Immunstatus bei lymphoproliferativen Erkrankungen, sondern auch auf sensible und spezifische biochemische Parameter zum Nachweis maligner Neoplasien im Allgemeinen und der Lymphome im Speziellen. Neben den schon seit langen bekannten, elektrophoretischen Veränderungen der Serumproteine, trat die Suche nach spezifischen und sensitiven Tumormarkern in den Vordergrund.

Obwohl tumorspezifische Reaktionen schon seit dem späten 19. Jahrhundert bekannt sind, wurden klinisch relevante Erkenntnisse erst unter Einbeziehung der Grundlagen der Transplantationsimmunologie sowie die Züchtung syngener Tierstämme möglich. Der definitive Beweis der Existenz "tumorspezifischer Transplantationsantigene" (TSTA) gelang FALEY im Jahre 1963. Er konnte zeigen, daß ungezüchtete Mäusestämme in der Lage waren, syngene oder allogene chemisch induzierte Tumoren, gegen die sie vorher immunisiert waren, abzustoßen.

Testmethoden, die von tumorimmunologischen Grundlagen ausgehen, setzen in der Regel besondere Oberflächeneigenschaften der Zelle bzw. die Synthese "tumorspezifischer", "fremder" Proteine bzw. Glykoproteide voraus. Diese Proteine oder Oberflächendeterminanten werden gemeinhin als "Tumorantigene" bezeichnet. Dabei unterscheidet (125) man zum einen die membrangebundenen, "tumorspezifischen Transplantationsantigene" (TSTA), zum anderen sogenannte tumorassoziierte bzw. onkofetale Antigene.
TSTA sind spezifisch für den malignen Zustand der Zelle, kommen auf normalen Zellen nicht vor und führen zu Abwehrreaktionen, die dieselben Gesetzmäßigkeiten wie Transplantationsabstoßungsreaktionen zeigen. Die Entstehung dieser tumor- und meist individualspezifischer TSTA ist entweder durch Neubildung (Neoantigene) oder aber den Verlust von Zellmaterial (Deletion) möglich.
Die sogenannten tumorassozierten Antigene (TAA) wie z. B. das carcinoembryonale Antigen (CEA) und das α-Fetoprotein (AFP) sind bei bestimmten Tumoren in erhöhter Konzentration nachweisbar, kommen aber auch bei gesunden Individuen (vor allem während der Embryonalzeit) vor. Der funktionelle Unterschied zu den TSTA besteht darin, daß die embryonalen Antigene infolge einer Toleranzentwicklung während der Embryonalzeit nicht immunogen wirken und deshalb keine Transplantationsab-

stoßung herbeiführen können. Die tumorassoziierten Antigene werden in der Regel in den Ribosomen synthetisiert und zum Einbau in die Zellmembran an die Zelloberflächen transportiert. Bleiben sie an die Zellmembran gebunden, entziehen sie sich einem Nachweis im Plasma. Treten sie dagegen ins Plasma über, weil sie eigentlich "Inkretproteine" sind, oder weil sie zufällig beim Einbau in die Zellmembran oder beim Untergang von Zellmembranen ins Plasma gelangen, so können sie durch ein immunologisches Testsystem erkannt werden. Versucht man schließlich noch, mehrere Parameter gleichzeitig zu bestimmen, findet man organ- bzw. krankheitsspezifische Muster von "Tumormarkern" in der Diagnostik und Verlaufsbeobachtung von Neoplasien.

Von zunehmendem klinischen Interesse wurde auch das Verhalten von Beta-2-Mikroglobulin bei malignen Erkrankungen. Beta-2-Mikroglobulin ist ein Polypeptid niedrigen Molekulargewichts (11.800 Dalton) und wird in niedriger Konzentration in den meisten Körperflüssigkeiten, wie Serum, Urin, Liquor, Speichel und Ammionflüssigkeit gefunden (125). Es wurde auf den Zellmembranen vieler Körperzellen wie auch in Thrombozyten, mono- und polynukleären weißen Blutzellen, jedoch nicht in Erythrozyten nachgewiesen (209). Die $ß_2m$ Synthese erfolgt hauptsächlich durch lymphoide Zellen (80), jedoch auch durch eine Vielzahl normaler und maligner mesenchymaler und epithelialer Zellen, wie z. B. verschiedene Karzinomzellen, Myelomzellinien und Sarkomzellen. $ß_2m$ wird ohne Einschränkung durch die glomeruläre Basalmembran filtriert, dann im proximalen Tubulus rückresorbiert und katabolisiert (28, 219). Zu Anstiegen der Serum-$ß_2m$-Konzentrationen kommt es bei glomerulärer Filtrationseinschränkung (27, 143, 158, 286) bereits zu einem Zeitpunkt, zu dem die Kreatininkonzentrationen und -clearance noch im Normbereich liegen. Bei verschiedenen Karzinomen, RES-Malignomen,

Leukämien und Myelomen findet man aber auch ohne gromeruläre Filtrationseinschränkung erhöhte Serum-$ß_2$m-Werte (81, 87, 252).
Die spezielle Funktion von $ß_2$m ist weiterhin ungewiß. PETERSON (209) et al., die die Aminosäuresequenz des Globulins aufklärten, fanden Aminosäurereste homolog zur $CH_3$-Domäne des IgG-Molekühls und kamen zu der Theorie, daß $ß_2$m und die Immunglobuline von einem gemeinsamen Vorläufergen abstammen, wobei die evolutionäre Trennung vor der Genduplikation stattgefunden haben muß. Trotz der Homologien reagiert $ß_2$m aber nicht mit Antiseren gegen die Immunglobulinklassen G, A, M, oder gegen die F c-oder Fab-Fragmente (125). Somit kann $ß_2$m als eine frei zirkulierende Immunglobulindomäne angesehen werden, die möglicherweise ähnlich wie die $CH_3$-Domäne des IgG-Molekühls Effektorfunktionen ausübt. Außerdem bestehen Gemeinsamkeiten von $ß_2$m und Immunglobulinen bezüglich der Komplement-Bindungsfähigkeit. Interessanterweise zeigt $ß_2$m außerdem in folgenden Punkten weitgehende Homologie zu dem 11.000 Dalton schweren "HLA - gemeinsamen Teilfragment", dem HLA-alloantigene Eigenschaften fehlen:

1.) praktisch gleiche Aminosäurezusammensetzung
2.) Übereinstimmung der Aminosäuresequenzen in den ersten 24 Positionen
3.) fast identisches Molekulargewicht (kleines HLA-Fragment 11.000) $ß_2$m 11.600 - 11.8000
4.) Übereinstimmung in der elektrophoretischen Beweglichkeit
5.) gemeinsames Vorkommen auf der Zelloberfläche
6.) keine Kreuzreaktion mit Immunglobulin-Antiseren
7.) Produktion durch die gleichen Zellpopulationen.

Bei der Untersuchung der topographischen Beziehung der HLA-Antigene und $ß_2$m auf der Zellmembran ergibt sich durch die sogenannten "capping"-Versuche, d. h. Antigene auf Zellmembranen durch spezifische Antikörper zu

polaren Kappen zu aggregieren, daß zwar eine Verknüpfung zwischen $ß_2m$ und HLA-Antigenen gegeben ist, aber trotzdem einige $ß_2m$ Moleküle frei auf der Zellmembran vorliegen. Außerdem liegen Antigenstrukturen, die mit exogenen Antilymphozytenseren reagieren, auf der Zellmembran getrennt von HLA- und $ß_2m$ Molekülen vor. Anti-$ß_2m$ blockiert nicht die Lyse durch Antilymphozytenserum und Antilymphozytenseren blockieren weder HLA-Antigene noch $ß_2m$.
Die eigentliche immunologische Funktion von $ß_2m$ ist unklar. Antikörper gegen $ß_2m$ inhibieren die mitogen- oder antigeninduzierte Lymphozytenproliferation sowie Responder- und Stimulatorzellfunktionen in der MLC (139). Eine direkte Rezeptorfunktion von $ß_2m$ ist wegen der mangelnden strukturellen Variabilität unwahrscheinlich, eine Rezeptor-koordinierende Funktion auf verschiedene Rezeptorsysteme denkbar. So wäre wegen der Homologie mit dem Fc-Teil des IgG eine Veränderung der Lymphozytenoberfläche denkbar, die zu einer vermehrten Produktion von Fc-Rezeptoren auf den Lymphozyten und damit zu einer erhöhten Suppressor-Zell-Aktivität der T-Lymphozyten führen könnte.
Da die lymphoproliferativen Erkrankungen zu Störungen des Immunsystems führen, war es eine weitere Aufgabe dieser Arbeit, das Verhalten von $ß_2m$ bei Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen wegen seiner Rolle als "Tumorantigen" (von lymphoiden Zellinien gebildet) und als Regulator im Immunsystem zu studieren.

Ferner steht Ferritin als tumorassoziertes Antigen im Blickpunkt. Ferritin besteht aus einem eisenfreien Polypeptid mit einem Molekulargewicht von etwa 441.000 Daltons, dem Apoferritin, und kann maximal 4300 Eisenionen pro Molekül in Form von Fe-OOH binden (83). Das Polypeptid ist meist aber nur zu 46 % mit Eisen gesättigt. Es wurde hauptsächlich im Zytoplasma von Zellen des retikuloendothelialen Systems, von Leberzellen und in Reti-

kulozyten des Knochemarks nachgewiesen. Ebenso konnte Ferritin in der Niere, im Herz, im Pankreas, im Intestinum und in der Plazenta gefunden werden. Die Serumkonzentration von Ferritin korreliert mit dem Speichereisen, so daß durch diese Bestimmung ein echter Eisenmangel oder eine Eisenüberlagerung erkannt werden. Hohe Serum-Ferritin-Konzentrationen findet man unter anderem bei hämolytischen Anämien, bei Hämochromatose, bei chronisch entzündlichen Prozessen sowie bei Patienten mit malignen Erkrankungen des hämatologischen und lymphoproliferativen Systems, wie z. B. bei Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen und AML. Die Mechanismen, die bei den letzt genannten Erkrankungen zu dieser Erhöhung führen, sind zur Zeit noch unklar. Die Beobachtung, daß in zirkulierenden Leukozyten bei AML erhöhte Ferritin-Konzentrationen gefunden wurden, führte zu der Annahme, daß die hohen Serum-Ferritin-Konzentrationen in diesen Fällen eine erhöhte Produktion dieses Proteins durch leukämische Zellen widerspiegeln. AUNGST et al. brachte die hohen Ferritinspiegel mit dem Ausbreitungsgrad dieser Erkrankung in Zusammenhang und mit einem Gewebsuntergang, der eine Freisetzung intrazellulären Ferritins in das Serum verursacht. Auf der anderen Seite zeigte JONES et al. (144) bei Untersuchungen zum Eisenstoffwechsel bei Leukämie und M. Hodgkin, daß der hohe Serum-Ferritin-Spiegel auf eine Blockade des retikuloendothelialen Systems zurückgeführt werden könnte, insofern als erhöhte Konzentrationen von Ferritin im Serum mit einer Abnahme des Eisen-Serumwertes und der Transferrin-Sättigung im Serum einhergehen. Diese Veränderung würde einen Eisen-Shift von Plasma-Transferrin- Pool zum Ferritin-Pool des RES bedeuten. Diese Veränderungen wurden am meisten bei Patienten mit Symptomen einer systemischen Erkrankung beobachtet. Aus verschiedenen Untersuchungen ergab sich die Annahme, daß Ferritin als tumorassoziertes Antigen anzusehen ist und die

Ferritin-Serumkonzentrationen Rückschlüsse auf die Aktivität der Krankheit erlauben. Der Wert der Ferritinbestimmung bei der Krankheitsbeurteilung am Beginn und im Verlauf der Erkrankung ist jedoch unklar. Durch diese Studie sollen auch Antworten auf diese Fragen gegeben werden.

Transferrin steht in engem Zusammenhang mit Ferritin, da es das spezifisch eisenbindende Protein des Plasmas darstellt. Es wandert elektrophoretisch in der $\beta_1$-Globulinfraktion. Der Transferrin-Spiegel unterliegt zahlreichen Einflüssen (Eisenmangel, Hormone, Protein- und Leberstoffwechselstörungen etc.). Transferrin scheint aber auch ein obligater Faktor für das Zellwachstum zu sein (zumindest in vitro (99, 251)), wobei die Annahme zugrunde gelegt wird, daß Eisen zum Zellwachstum unbedingt benötigt wird, Wie SHINDELMANN (251) an neoplastischen Zellen von Mamma-Carcinomen nachweisen konnte, besitzen die Tumorzellen im Gegensatz zu normalen Zellen in einem ungleich höheren Prozentsatz die Fähigkeit, Transferrin über Membranrezeptoren an die Zellen zu binden, was als Ausdruck erhöhter Zellteilungsraten gesehen werden muß. AULBERTZ (17) gelang ferner der Nachweis, daß das Transferrin nach Bindung an die Zellmembran von den Lysosomen phagozytiert wird. Bei normalen Lymphozyten zeigt sich zwar nur eine spärliche Transferrinbindung an 5 % der Blasten, doch erhöht sich dieser Anteil nach Mitogenstimulation. Aufgrund der dargestellten Beziehung dieses Proteins zu proliferierenden Zellen ist es interessant zu untersuchen, ob der Serum-Transferrin-Spiegel mit der Aktivität der Lymphogranulomatose und der CLL korreliert.

Die Grenzen der diagnostischen Aussagekraft der Bestimmung von TAA ergeben sich aus der geringen Spezifität dieser TAA und der falsch positiven Beeinflussung durch Erkrankungen, die nicht dem neoplastischen Formenkreis zugerechnet werden.

Zur Verbesserung der Diagnostik hat man in den letzten Jahren auch versucht, durch Bestimmung von "organspezifischen Tumorantigenen" und durch die gleichzeitige Bestimmung verschiedener Parameter Testsysteme mit erhöhter Spezifität und evtl. größerer Empfindlichkeit zu entwickeln.
Da gleichzeitig auch die Methodik für spezifische immunchemische Bestimmungen der meisten Plasmaproteine immer besser und zuverlässiger wurde, widmete man sich auch verstärkt der Analyse des Plasmaprotein-Profils, d. h. der Betrachtung von Konzentrationsveränderungen mehrerer Proteine im Zusammenhang mit neoplastischen Krankheiten.
Die "Akuten-Phasen-Proteine" (APP), deren Serumspiegel sich bei einer Vielzahl akuter und chronischer Gewebeverletzungen verändern, waren die Eckpfeiler solcher Systeme. Die APP gehören elektrophoretisch überwiegend zur $\alpha_1$-Globulinfraktion, teilweise auch zu den $\alpha_2$-Globulinen. Ihre Repräsentanten sind saures $\alpha_1$-Glykoprotein, Haptoglobulin, $\alpha_1$-Antitrypsin, C-reaktives Protein (CRP), Coeruloplasmin und neuerdings auch Antichymotrypsin (58). Aus Longitidinalstudien geht hervor, daß die APP gewöhnlich mit zunehmendem Wachstum und Ausbreitung der Metastasen in ihrer Konzentration ansteigen.
Obwohl sich bei der elektrophoretischen Differenzierung der Serumproteine von Hodgkin-Patienten keine systematischen Veränderungen ergeben, sind seit langem regelmäßig Abweichungen des Eiweißbildes gesehen worden (112). Die meisten Patienten zeigen trotz guten Ernährungszustandes, ohne Leberbefall oder renalen Proteinverlust eine Hypalbuminämie, die auf eine verminderte Synthese in der Leber zurückgeführt wird, aber auch Folge des bekannten, einseitig inversen Regulationsmechanismus zwischen den, bei Hodgkin vermehrt anzutreffenden Gammaglobulinen und Albumin zur Konstanthaltung des Gesamteiweißes sein kann (86). Sehr oft wer-

den die $\alpha_2$-Globuline und ß-Globuline, seltener die $\alpha_1$-Globuline erhöht gefunden. Die Zunahme des $\alpha_2$-Globulins resultiert hauptsächlich aus einer Zunahme des Haptoglobins und Coeruloplasmins und $\alpha_2$-Makroglobulins. Dies kann als Antwort auf eine Systemerkrankung gewertet werden, da $\alpha_2$-Globulin und Gammaglobuline generell vermehrt bei akuten bzw. subakut-chronischen Entzündungen und bei allen malignen Erkrankungen (86, 185) waren.
Als nützliche Indikatoren haben sich auch das $\alpha_1$-Glykoprotein und CRP nicht nur bei soliden Tumoren, wie z. B. Blasenkrebs, Prostata-Ca. (58), sondern auch bei akuten Leukämien sowie Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen (58) erwiesen. Die APP und vor allem das C-reaktive Protein stehen dabei in Beziehung zur Tumorgröße (Stadium) und zum Vorliegen von B-Symptomen (58).
Die "Akuten-Phasen-Proteine" eignen sich aber auch gut zur Verlaufsbeobachtung einer malignen Erkrankung. So steigen sämtliche APP bei Progression einer Lymphogranulomatose stark an (86). Wiederholte Messungen des $\alpha_1$-Glykoporteins und C-reaktiven Proteins stellen auch eine wertvolle Hilfsmaßnahme zur Erkennung eines Rezidivs dar (58). Während einer Remission fallen dagegen die APP wieder in den Normbereich ab (58, 86).
Auch der Komplementfaktor $C_3$ unterliegt Veränderungen. Er ist bei den meisten Hodgkin-Patienten signifikant gegenüber der Norm erhöht (238). Da er ebenso bei Karzinomen in erhöhter Konzentration gefunden wird, dürfte die Konzentrationserhöhung bei Hodgkin-Patienten eine unspezifische Reaktion darstellen (155). Da die meisten Akuten-Phasen-Proteine einschließlich $C_3$ eine Protease-Hemmwirkung haben, ist ihre Vermehrung als Schutzfunktion gegenüber der destruktiven Wirkung von Substanzen mit proteolytischer Aktivität aufzufassen, die infolge Tumorbefalls von Zellen frei werden (86).

Insgesamt ist jedoch die Beurteilung der APP-Konzentration sehr schwierig. Zum einen zeigen bereits die Serumwerte der APP bei gesunden Personen starke individuelle, phänotypenabhängige Unterschiede, zum anderen reagieren die Patienten auf unterschiedliche Stimuli quantitativ und zeitlich inhomogen, so daß im Einzelfall ein APP bereits beträchtliche Konzentrationsunterschiede erfahren haben kann, ohne daß die statistisch ermittelte obere Grenze des Normbereichs einer Population überschritten sein muß. Ferner sind Krebspatienten gegenüber akuten Ereignissen, die eine kurzzeitige Erhöhung der APP bewirken, besonders anfällig. Dazu gehören Infektionen genauso wie therapeutische Eingriffe, z. B. chirurgische Interventionen. Das System ist jedoch nicht als überempfindlich anzusehen, da z. B. Harnwegsinfektionen ohne Fieber keine APP-Veränderungen induzieren (58). Trotzdem kann die Bestimmung des Serumeiweißbildes und der APP zur Überwachung von Tumorpatienten sehr nützlich sein. Für die Lymphogranulomatose lassen sich prognostische Rückschlüsse ziehen (112). Ein normales oder nur leicht verändertes Serumeiweißbild findet sich im Latenzstadium, in A-Stadien und während einer Remission und spricht somit für eine günstige Prognose mit langer Verlaufsdauer. Eine ausgeprägte Dysproteinämie mit einer Vermehrung aller Fraktionen auf Kosten der Albumin-Fraktion - besonders $\alpha_2$- und ß-Globulin-Vermehrung oder $\alpha$-Globulin-Vermehrung allein - werden bei einem Rezidiv angetroffen und deuten einen prognostisch ungünstigen Verlauf an.

Das Verhalten dieser "Akuten-Phasen-Proteine" einschließlich $\alpha_2$-Makroglobulin soll in dieser Arbeit studiert werden. Dabei soll auf die Serumwerte in Abhängigkeit vom Ausbreitungsstadium, Histologie und klinischem Verlauf bei M. Hodgkin und CLL eingegangen werden. Die Untersuchung der "tumorassoziierten Antigene" und des Plasmaprotein-Profils ist deshalb von großem Interesse, da einerseits die diagnostische und prognosti-

sche Aussagefähigkeit nur dann voll ausgeschöpft werden kann, wenn ihre Beziehung zum Tumorstadium und letztlich zur Entwicklung des Tumors exakt bekannt ist.

## 2. FRAGESTELLUNG

Das Ziel dieser Arbeit ist es, durch kritische Analyse der in der Literatur mitgeteilten Ergebnisse und Interpretation eigener Untersuchungsbefunde zu folgenden Fragen Stellung zu nehmen:

- Das Verhalten der IMMUNGLOBULINE G, A, M, D und E bei Hodgkin-Kranken sowie von Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie
- Beziehung der einzelnen Immunglobuline von Patienten mit M. Hodgkin zu
  - klinischem Stadium
  - Histologie
  - und klinischer Verlaufbeurteilung
- Beziehung der Ig-Konzentration zum Verlauf bei CLL
- Beziehung der Immunglobuline zur peripheren Lymphozytenzahl
- Beziehung von Ig G, A, M und D untereinander
- Korrelation von IgE zu den anderen Immunglobulinen
- Korrelation von IgE und peripheren Eosionophilen
- Einfluß der Therapie auf die einzelnen Immunglobuline

- Untersuchung des Verhaltens von BETA-2-MIKROGLOBULIN bei M. Hodgkin und CLL in Abhängigkeit von
  - Ausbreitungsstadium
  - Histologie
  - und klinischer Verlauf
- Korrelation von $ß_2m$ zur absoluten Zahl peripherer Lymphozyten
- Einfluß der Therapie

- Untersuchung der FERRITIN- und TRANSFERRIN-Serumwerte bei M. Hodgkin und CLL mit Vergleich der Ergebnisse in Abhängigkeit von

  - Ausbreitungsstadium
  - Histologie
  - Therapie

- Korrelation des Ferritins und Transferrins zur Aktivität der Lymphogranulomatose
- Beziehung dieser beiden Serumproteine zu auftretenden Anämien
- Untersuchung des Verhaltens der AKUTEN-PHASEN-PROTEINE Coeruloplasmin, $\alpha_1$-Glykoprotein, $C_3$, CRP und $\alpha_2$-Makroglobulin bei M. Hodgkin und CLL in Abhängigkeit von
  - Ausbreitungsstadium
  - Histologie
  - klinischer Verlaufsbeurteilung und
  - therapeutischer Eingriffe
- Gegenseitige Beziehung von $C_3$ und CRP.

Zusammenfassend soll dann eine Aussage über den Stellenwert der Bestimmung der obengenannten Proteine in der Diagnostik, Verlaufsbeurteilung und Prognosefindung bei Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen gemacht werden.

# 3. METHODIK

## 3.1. Gewinnung und Lagerung der Proben

Untersucht wurden Nativ-Serumproben, die durch periphere Venenpunktion gewonnen wurden. Die Blutproben wurden mit 3000 g/Min. für 10 Minuten zentrifugiert. Der Blutkuchen wurde verworfen, der Serumüberstand wurde entweder sofort untersucht oder konnte bis zu einer Woche bei +4° C oder bis zu zwölf Monaten bei - 20° gelagert werden.

## 3.2. Quantitative Immunglobulin-Bestimmung

Die Immunglobuline G, A und M wurden flournephelometrisch mittels eines 3-Kanal-Auto-Analyzers der Firma TECHNICON+ bestimmt.

### 3.2.1. Prinzip der Methode

Die Nephelometrie basiert auf der Messung der Lichtstreuung in Suspensionen, die direkt proportional zur Konzentration der Präzipitate in der Suspension steht. Zur Messung gelangt ein Präzipitat aus Antigen-Antikörper-Komplexen, die durch eine Reaktion des quantitativ zu bestimmenden Proteins (Antigen) mit einem spezifischen Antikörper gebildet werden. Die Stäkre der Streuung steht in direkter Proportionalität zur spezifischen Proteinkonzentration.
Der Messung der Antigen-Antikörper-Präzipitation basiert auf der 'Heidelberger'-Kurve (Abb. 1).

---

+ TECHNICON GmbH, Rosengarten 11, 6368 Bad Vilbel 1

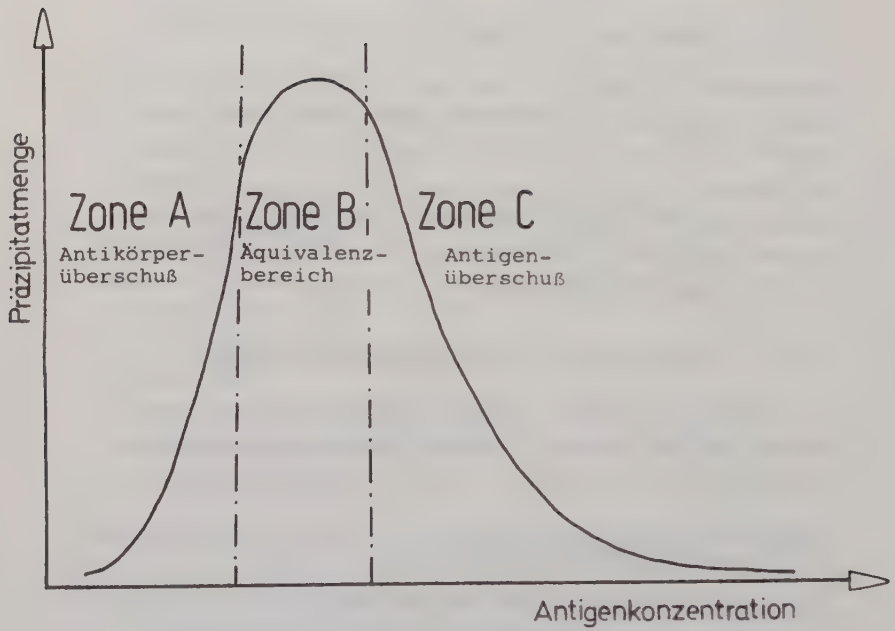



Abb. 1: Heidelberger Kurve

Bei konstanter Konzentration des Antikörpers (=Antiserum) zeigt die Kurve bei zunehmender Antigen-Konzentration einen steilen Anstieg (Zone A: Antikörperüberschuß). In diesem Bereich ist die Präzipitation nephelometrisch gemessen der Antigenkonzentration proportional.
Beim optimalen Verhältnis zwischen Antigen und Antikörper beobachtet man eine maximale Präzipitation (Zone B: Äquivalenzbereich).
Bei höheren Antigenkonzentrationen kommt es zu einem Abfall der Reaktion (Zone C: Antigenüberschuß), weil sich im Antigen-Überschuß-Bereich lösliche, nicht präzipitierende Ag-Ak-Komplexe bilden. Durch diese Kon-

zentrationsabnahme der Präzipitate kommt es zu einer Verminderung der nephelometrischen Lichtstreuung. Um falsch niedrige Konzentrationsbestimmungen zu vermeiden, werden die nephelometrischen Messungen nur im Antikörper-Überschuß-Bereich (Zone A), dem aufsteigenden Teil der Heidelberger Kurve durchgeführt.

### 3.2.2. Praktische Durchführung der quantitativen Immunglobulin-Bestimmung:

Unverdünntes Serum oder Plasma wird über den entsprechenden Probenpumpenschlauch angesaugt und mit 0,9 %iger NaCl-Lösung verdünnt. Ein Aliquot der vorverdünnten Probe wird wiederum durch einen entsprechenden Probenpumpenschlauch ins System zurückgepumpt, mit dem entsprechenden Antiserum gemischt und innerhalb 15 - 17 Minuten bilden sich Ag-Ak-Komplexe, die durch ihre Eigenschaft der Lichtstreuung nephelometrisch bestimmt werden. Die Proteinkonzentration ergibt sich aus der Höhe der aufgezeichneten Peaks nach Abzug der Leerwerte und Berücksichtigung der Eichkurve.

#### 3.2.2.1. Notwendige Reagenzien

- Antiseren der Fa. Technicon:
  - Anti-Human-Ig G
  - Anti-Human-Ig A
  - Anti-Human-Ig M
- Referenzserum der Fa. Technicon
- 0,9 %ige NaCl-Lösung (Saline)
- Polyathylenglykoll der Fa. Serva (PEG)
- Kontrollseren:
  - Monitrol II-Lösung der Fa. Merz und Dade
  - eigener Serumpool
- Wash-Solution: 0,2 n NaOH-Lösung

3.2.2.2. Ansetzung der Reagenzien für den Test

- Als erstes muß die NaCl-Lösung über G 4 FRITTE filtriert werden.
- Zur Herstellung der NaCl-Polyäthylenglykoll-Lösung werden 40 g PEG der Fa. Serva in 1000 ml filtrierter NaCl-Lösung gelöst.
- Zur Richtigkeitskontrolle des Verfahrens wird handelsübliche Monitrol II-Lösung mit Aqua dest. aufgelöst. (Lösung vor Gebrauch mindestens 30 Minuten stehen lassen.)

3.2.2.3. Herstellung der Antikörperverdünnung

Die handelsüblichen Antiseren der Fa. TECHNICON werden mit Aqua dest. aufgelöst. Für die Bestimmung von Ig G und Ig A werden die Antiseren im Verhältnis 1 : 40, für Ig M im Verhältnis 1 : 30 verdünnt. Nach dem Verdünnungsvorgang werden die Lösungen abgedeckt, etwa 30 Minuten stehen gelassen und anschließend zweimal durch einen Milliporefilter 0,22 filtriert.

3.2.2.4. Aufstellen der Standardreihe

Die Standardreihe wird durch Verdünnung des Referenzserums der Fa. TECHNICON mit filtrierter NaCl-Lösung gemäß folgendem Schema erstellt:

| Probe (Nr.) | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Refer.Serum-verdünnung | unverdünnt | | | NaCl | 1:2o | 1:1o | 1:8 |

| Probe (Nr.) | 8 | 9 | 1o | 11 | 12 | 13 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Refer.Serum-verdünnung | 1:6 | 1:5 | 1:4 | 1:3 | 1:2 | 1:1 | |

Tabelle 1: Verdünnungsschema zum Aufstellen der Standardreihe

3.2.2.5. Verdünnung der zu untersuchenden Proben

Serumproben müssen nur verdünnt werden, wenn der gemessene Wert der Probe über der höchsten Standardkonzentration liegt. Eine Entscheidung ist erst während des Laufes möglich. Es ist aber empfehlenswert, sich Verdünnungsstufen mit filtrierter NaCl-Lösung vorzubereiten.

3.2.2.6. Testgang

Die Serumproben werden laut Versuchsprotokoll geordnet, gut gemischt und in die Röhrchen der Probenkette eingefüllt. Es sollen aber keine ikterischen oder hämolytischen Seren zur Bestimmung gelangen, da durch solche Proben falsch hohe Werte erzielt werden. In jedem Testgang werden die Standardreihe, Präzisions- und Richtigkeitskontrollen mehrfach mitgeführt.

1.) Zur Stabilisierung der elektrischen Systeme soll nach dem Einschalten des Schreibers und des Fluornephelometers 30 Minuten gewartet werden. In dieser Zeit wird das System mit 0,9 %iger NaCl-Lösung gespült.
2.) Referenzserum-Verdünnungsreihe herstellen (s. oben).
3.) Antiserumverdünnung herstellen und zweimal filtrieren.
4.) "Chart drive" am Schreiber einschalten, Funktionsschalter in Position "Reference" und Referenzenergie (15 $\pm$ 1 Skalenteile) überprüfen und evtl. mit dem "Light pipe adjust" korrigieren.
5.) Antiserumverdünnung für 3 Minuten ansaugen lassen.
6.) Mittlere Referenzserum-Verdünnung 3 Minuten ansaugen.
7.) Weitere 2 Minuten Antiserumverdünnung allein, dann vollständige Referenzserum-Verdünnungsreihe und normale Probe ansaugen lassen (zwischen Verdünnungsreihe und Proben 2 Becher NaCl einsetzen.

8.) Während die Lösungen ins System gepumpt werden, mit dem Basislinienpotentiometer die Basislinie auf 5 Skalenteile am Schreiber einstellen.

9.) Erscheint das Antiserum in der Küvette (Schreiber schlägt aus), erneut die Basislinie auf 5 Skalenteile einstellen.

10.) Erreicht der Antigen/Antikörperkomplex der mittleren Referenzsserum-Verdünnung die Küvette mit der Standardkalibration, den Schreiber auf 50 Skalenteile einstellen und vollständige Referenzserumverdünnungsreihe und Proben aufzeichnen lassen.

11.) Danach Antiserumverdünnung durch NaCl-Lösung ersetzen, erneut Basislinie auf 5 Skalenteile einstellen und Referenzserumverdünnung und Probenlauf als Leerwertaufzeichnung wiederholen.

12.) Nach Beendigung des Probenlaufes mit 0,2 n NaOH den Antiserum- und den Probenpumpenschlauch spülen. Zum Schluß das gesamte System mit destilliertem Wasser für weitere 20 Minuten nachspülen.

### 3.2.2.7. Auswertung des Tests

Die Proteinkonzentration ergibt sich aus der Höhe der aufgezeichneten Peaks nach Abzug der Lerrwerte und Berücksichtigung der Eichkurve (Abb. 2).

## 3.3. Bestimmung von Transferrin

Transferrin wurde lasernephelometrisch mittels eines Laser-Nephelometers der Fa. BEHRING+, an dem eine Transportautomatik und ein Interface-Rechner angeschlossen waren, bestimmt.

---

+ Behring-Werke AG, Med. Inf. u. Vertrieb, Postfach 800 280, 6000 Frankfurt (Main) 80

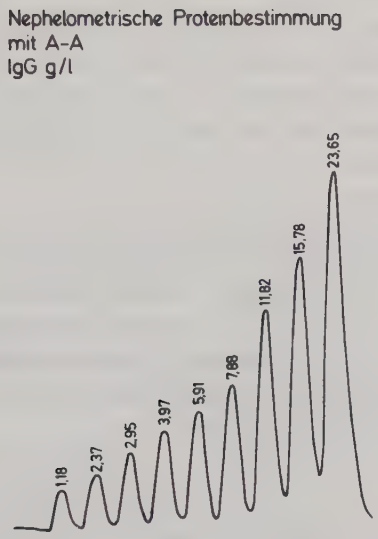



Abb. 2: Eichkurve zur Bestimmung der Immunglobulinkonzentrationen.
(Die Zahlen über den einzelnen Peaks geben die IgG-Konzentrationen der Referenzseren in g/l an.)

### 3.3.1. Prinzip der Methode

Auch diese Bestimmung basiert auf der Streuung eines Lichtstrahls durch Antigen-Antikörper-Komplexe in einer Suspension. Das Ausmaß der Streuung ist hierbei wieder proportional zur Menge der, in der Suspension vorhandenen Präzipitate. Im Unterschied zum vorhergehenden Verfahren wird beim Laser-Nephelometer der Fa. BEHRING ein Gaslaser verwendet, der ein Helium-Neon-Gemisch enthält und mit planparallelen, verspiegelten Abschlußfenstern versehen ist. (Abb. 3) Bei der stattfindenden Niederdruckgasentladung wird durch Stöße zwischen Helium- und Neon-Atomen ein angeregter Energiezustand des Neonatoms erreicht. Beim Übergang auf einen niedrigeren Zustand wird intensives, monchroma-

tisches Licht der Wellenlänge 632,8 nm mit geringer Strahlendivergenz emmittiert. Die Selbstverstärkung erfolgt also nicht optisch, sondern indirekt elektrisch durch eine selbstständige Helium-Neon-Glimmentladung. Gemessen wird nur das, von den Antigen-Antikörper-Komplexen besonders intensiv in der Vorwärtsrichtung gestreute Licht eines definierten Winkelbereiches ($5^{o}$ bis $12^{o}$), das mit einem Linsensystem auf eine Siliziumfotodiode gebündelt wird. Das Photodiodensignal wird ohne Zwischenschalten eines Photomultipliers mit einem hochohmigen Digitalvoltmeter nachgewiesen. Es ist der Konzentration der Antigen-Antikörper-Komplexe im Bereich des Antikörperüberschusses der "Heidelberger Kurve" proportional.

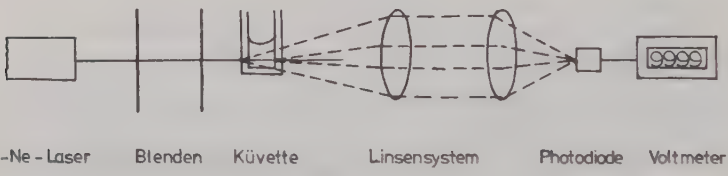



Abb. 3: Optischer Strahlengang (Lasernephelometer)

Im gleichen Testansatz wird parallel eine Eichserie geführt, die aus einer geometrischen Verdünnungsreihe des Transferrin beinhaltenden LN-Protein-Standard-Serums (1 : 20 - 1 : 640) erstellt wird. Das Ausmaß der Lichtstreuung in der Testprobe wird dann mit der Eichserie verglichen.

### 3.3.2. Praktische Durchführung der lasernephelometrischen Transferrin-Bestimmung

Mit isotonischer, staubfreier Kochsalzlösung verdünnte Serumproben werden mit Transferrin-Antiserum in Küvetten zusammengegeben und nach einer Reaktionszeit von 30

Minuten (± 15 Sekunden) wird die Streuung eines Laser-Lichtstrahls durch die gebildeten Ag-Ak-Komplexe gemessen. Die Proteinkonzentration ergibt sich dann nach Abzug der Leerwerte aus dem Vergleich der Streulichtmenge der Probe mit der parallel mitgeführten Eichkurve.

### 3.3.2.1. Notwendige Laborgeräte und Reagenzien

Folgende Reagenzien waren zur Durchführung der Transferrin-Bestimmung notwendig:
LN-Protein-Standard-Serum (vom Serum gesunder Erwachsener nach Entfernung labiler Serumbestandteile gewonnen)
LN-Transferrin-Antiserum (vom Kaninchen)
isotonische Kochsalzlösung 0,9 %.

Als Laborgeräte waren notwendig:
Vollpipetten 5 ml
Mikroliterpipetten mit auswechselbaren Plastikspitzen in den Größen 50, 100, 200 und 1000 µl.
Polystyrol-Röhrchen für Probenverdünnung, 15 ml mit Rundboden.
Millex$^{R}$ Disposable Filter UNIT mit Parengröße 0,45 µm der Fa. Millipore.
Für die Transportautomatik des BEHRING-Lasernephelometers brauchte man:
LN Referenzkassette (weiß)
LN Probenkassette (schwarz)
LN Kassettenrahmen.

Neben Spezialkunststoffküvetten mit Laserqualität benötigte man einen Vibrationsmischer und eine Stoppuhr.

### 3.3.2.2. Ansetzen der Reagenzien

Die Kochsalz-Verdünnungslösung mußte vor der Untersuchung über einen Millex$^{R}$-Filter der Fa. MILLIPORE mit der Porengröße 0,45 µm gefiltert werden, um Staubfreiheit zu erzielen.

### 3.3.2.3. Herstellung der Antiserumverdünnung

Das speziell von der Fa. BEHRING angebotene Transferrin-Antiserum für die Laser-Nephelometrie mußte vor der Verwendung im Verhältnis 1 : 5 verdünnt werden. Dazu wurden 50 µl LN-Transferrin-Antiserum in 200 µl staubfreier, isotonischer, 0,9 %iger Kochsalzlösung gelöst. Die so entstandene Verdünnung wurde über einen 0,45 µm Milliex$^{R}$ Disposable-Filter der Fa. MILLIPORE filtriert, um falsch positive Werte durch Verunreinigungen zu vermeiden.

### 3.3.2.4. Herstellen der Eichkurve

Die Referenzkurve wurde aus einer geometrischen Verdünnungsreihe des LN-Protein-Standard-Serums der Fa. BEHRING mit staubfreier, isotonischer NaCl-Lösung von 1 : 20 - 1: 640 erstellt.
Für diese Verdünnungsreihe wurden 7 Reaktionsröhrchen benötigt (s. Abb. 4).

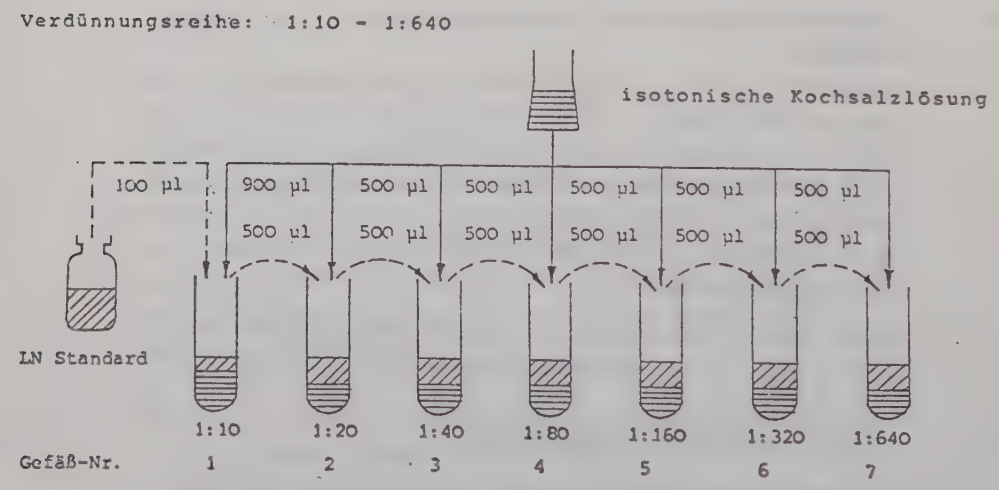



Abb. 4: Pipettierschema für die Standardverdünnung

In Gefäß Nr. 1 wurden 900 µl isotonische Kochsalzlösung vorgegeben, in die Gefäße Nr. 2 bis 7 jeweils 500 µl. In das erste Gefäß wurden anschließend 100 µl LN-Protein-Standard-Serum zupipettiert und gut vermischt. Aus dem ersten Gefäß wurden 500 µl in das Gefäß Nr. 2 gegeben und gemischt. Dieser Schritt wurde dann in entsprechender Weise bis zur Verdünnungsstufe 1 : 640 durchgeführt. Die 1 : 10-Verdünnung wurde nur zur Herstellung der Standardlösung 1 : 20 benötigt und ging nicht in die Standardreihe ein, so daß die Referenzkurve aus insgesamt 6 Meßpunkten erstellt wurde.
Geht man von einer Transferrin-Konzentration von 240 mg/100 ml im LN-Standard-Protein-Serum aus, ergeben sich folgende Konzentrationen für die Verdünnungsreihe: 12, 6, 3, 1,5, 0,75 und 0,375 mg Transferrin/100 ml.
Da der Referenzkurvenverlauf von der Charge der verwendeten Reagenzien abhängt und sich von Tag zu Tag ändern kann, empfahl es sich, jeden Tag eine neue Referenzkurve aufzustellen, die dann über den ganzen Tag Gültigkeit besitzt, solange mit derselben Antiserum-Verdünnung gearbeitet wird.

### 3.3.2.5. Vorbereitung der Patientenproben

Vor der Messung mußten die Probandenseren auf ihre Eigentrübung untersucht werden. Es reichte aus, die Seren visuell auf ihre Transparenz hin zu beurteilen. Stark trüb erscheinende Seren wurden durch eine Filtration über einen 0,45 µm Millex$^{R}$-Disposable Filter, Fa. MILLIEPORE, vor weiteren Schritten geklärt.
Klare oder nach Vorbehandlung geklärte Seren wurden anschließend für die Transferrin-Bestimmung im Verhältnis 1 : 101 verdünnt, indem 50 µl des Serums in 5 ml staubfreier, isotonischer Kochsalz-Lösung pipettiert und anschließend gut gemischt wurden.
Patientenseren, deren gemessener Wert über der höchsten Standardkonzentration lag, mußten in geeigneter Weise weiter verdünnt werden.

3.3.2.6. Testgang

Für den Test wurden Spezialkunststoffküvetten mit Laserqualität und planparallelen Wänden verwendet. Die Transferrin-Bestimmung wurde im Doppelansatz durchgeführt, wobei Ergebnisse mit mehr als 5 % Abweichung eliminiert und wiederholt wurden. In jedem Test wurde eine eigene Eichserie und mehrere Präzisions- und Richtigkeitskontrollen mitgeführt.

a) Einschalten des BEHRING-Laser-Nephelometer-Systems und der LN-Automatik. Zur Stabilisierung des Gaslasers mußte eine 15 minütige Einbrennzeit vor Inbetriebnahme des Gerätes eingehalten werden.

b) Füllen der LN-Kassettenrahmen mit Referenz- und Probenkasetten (Abb. 5):
Dazu werden die (weiße) Referenzkassette und mehrere (schwarze) Probenkassetten in richtiger Reihenfolge in den Rahmen gestellt.

c) Füllen der Kassetten mit Küvetten:
Die LN-Universalküvetten wurden anschließend bis zum Anschlag in die Kassetten gesetzt. Die Küvetten wurden so in die Kassette geschoben, daß ihre Stirnfläche in Richtung der Kassettenlängsachse orientiert war. Beim Einsetzen (und später Füllen der Küvetten) war peinlich darauf zu achten, daß die glatten Stirnflächen nicht berührt oder verkratzt den.

d) Messen der Küvettenblindwerte:
Vor der Bestimmung mußten die Eigenstreulichtsignale der Küvetten gemessen werden, da dieser Wert je nach Küvette verschieden war und von dem späteren Meßwert der Probe subtrahiert werden mußte. Diese Subtraktion wurde bei uns nach entsprechender Programmwahl automatisch über den gekoppelten Interface-Rechner vorgenommen. Wichtig war zu beachten, daß die Küvettenleerwerte in der gleichen Reihenfolge gemessen wurden, in der später die Transferrin-Bestimmung vorgenommen wurde.

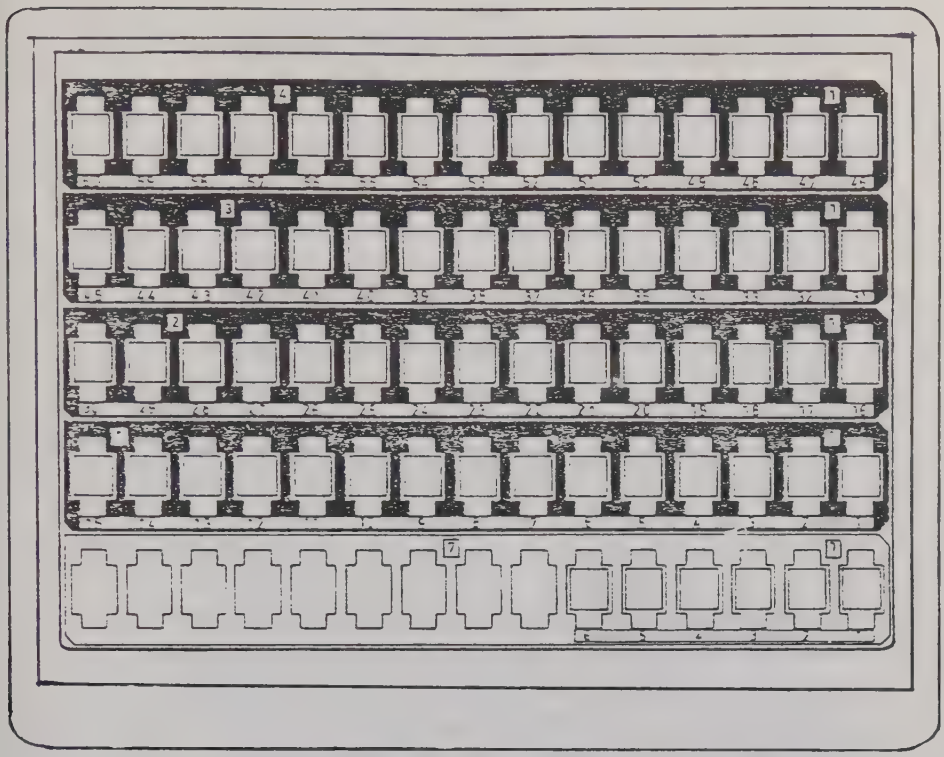


Abb. 5: LN-Kassettenrahmen mit LN-Referenzkassette und 4 LN-Probenkassetten.

Die Küvettenblindwerte konnten mit der LN-Automatik im 15-Sekunden-Meßtakt bestimmt werden:

- Wahl des Interface-Rechner-Programms (Nr. 3: "Cuevettenblanks")
- 15-Sekunden-Takt-Taste drücken.
- Kassette an die Sensoren heranschieben.
- Start-Taste drücken.

Beobachtete man bei der Kontrolle des Rechnerausdrucks gelegentlich einen zu großen Küvettenleerwert ( $>$ 0,1 mV), so konnte diese Küvette durch eine bessere ersetzt werden und durch erneute Messung der gesamten Kassette korrigiert werden.

e) Herstellen der Transferrin-Antiserum-Verdünnung (siehe 3.3.2.3.) mit eventuell nötiger Filtration über Milliex$^{R}$-Filter.

f) Herstellen der Verdünnungen des LN-Protein-Standard-Serums (siehe 3.3.2.4.).

g) Vorbereitung und Verdünnung der Patientenproben (siehe 3.3.2.5.).

h) Einfüllen der Reaktionslösungen in die Küvetten
Beim Einfüllen war wegen der geringen Mengen genaues Arbeiten erforderlich. Beim Pipettieren mußte darauf geachtet werden, daß keine Flüssigkeit inner- oder außerhalb der Spritze zurückblieb. Beim Einfüllen der Lösungen in die, aus der Kassette herausgenommenen Küvetten führte man die Pipettenspitzen möglichst weit in das Gefäß ein, ohne daß die Flüssigkeit die Wandung herunterlief. Es durften außerdem keine Tropfen an den Wandungen hängenbleiben und nur die Innenflächen des unteren, später von der gesamten Reaktionsflüssigkeit benetzten Küvettenteils treffen, da ansonsten Protein der Reaktion entzogen worden wäre und dies zu fehlerhaften Messungen geführt hätte. Außerdem sollte Blasenbildung vermieden werden.

- Einfüllen der Standard- bzw. Probenvolumina:
Unter Beachtung der oben aufgeführten Bedingungen wurden von den angefertigten Eichlösungen (Verdünnungsreihe des LN-Standard-Protein-Serums: siehe 3.3.2.4.) jeweils 100 µl in die Küvetten der Referenzkassette, ebenso 100 µl der 1 : 101 verdünnten Serumproben in die Küvetten der Probenkassette pipettiert.

- Einfüllen des Antiserums:
Da die Messung der Ag- Ak-Komplexe nach 30 Minuten erfolgte, also zu einem Zeitpunkt, an dem die Reaktion noch nicht abgeschlossen war, mußte die Reaktionszeit (mit der Stoppuhr ab dem Zeitpunkt des Pipettierens der ersten Küvette der Referenzkassette gemessen) genau eingehalten werden. Der

Unterschied dieser Zeit von Küvette zu Küvette mußte kleiner als 30 Sekunden sein. Deshalb empfahl es sich, die Antiserum-Verdünnung bereits im beabsichtigten Meßrhythmus von 15 Sekunden zu pipettieren.

Als erstes wurden alle 15 sec je 200 µl der Antiserum-Verdünnung zu den Standardlösungen in die Küvetten der Referenzkassette zugegeben. Bevor nun ebenfalls 200 µl Transferrin-Antiserum nacheinander in die vorbereiteten Probenküvetten der Proteinkassette im zeitlichen Abstand von 15 Sekunden pipettiert wurden, mußten die 9 erforderlichen Küvettenleerplätze der Referenzkassette berücksichtigt werden, d. h. es mußte eine Pipettierpause von 135 Sekunden (Zeit zum Durchlaufen der Referenzkassetten-Leerplätze) eingehalten werden.

Nach Zugabe des Antiserums wurde durch ein- bis zweimaliges Aufziehen der Flüssigkeit in die Pipette oder durch leichtes Schütteln der Küvette eine ausreichende Durchmischung erreicht. Anschließend mußten die Küvetten zur Vermeidung von Verunreinigung durch Staubteilchen mit einer Schutzfolie bis zum Ende der Reaktionszeit abgedeckt werden.

i) Messen der Referenz- und Probenkassetten:

Über den angeschlossenen Interface-Rechner Hewlett Packard HP 9815 A konnten die Transferrin-Konzentrationen jeder Probe sofort in mg/100 ml ausgedruckt werden. Dazu mußten aber vorher die Transferrin-Konzentrationen der Referenzkurve und die Verdünnungsstufe in den Rechner eingegeben werden:

- Programmwahl (Nr. 7: "Change and load protein-const.")
- Anzahl der Standardlösungen eintippen
- Transferrin-Konzentration der Standardreihe in mg/100 ml eingeben
- Verdünnung angeben.

Vor Ende der Inkubationszeit waren noch folgende Vorbereitungen für die Messung der Referenz- und Probenkassetten durchzuführen:

- Wahl des Rechnerprogramms (Nr. 11: "Patient's sera by keyboard")
- 15-Sekunden-Takt-Taste drücken.
- Referenzkassette an die Sensoren schieben und die Probenkassetten entsprechend der Reihenfolge in die Transportautomatik des Laser-Nephelometers stellen.
- Nach Ablauf der Reaktionszeit von 30 Minuten wurde die Start-Taste gedrückt. Die Messung der Küvetten wurde sodann automatisch alle 15 sec durchgeführt.

### 3.3.2.7. Auswertung der Transferrin-Bestimmung

Die Auswertung des Tests erfolgte automatisch über den angeschlossenen Rechner. Aus den Meßwerten der Referenzkurve und den eingegebenen Standardkonzentrationen wurde automatisch (ohne Sichtkontrolle) eine Referenzkurve erstellt, auf die dann die Meßwerte (abzüglich der Küvettenleerwerte) der Proben zur Bestimmung des unbekannten Transferrin-Gehaltes bezogen wurde.
Die Eichkurve überdeckte den Bereich von 12 mg/100 ml bis 0,375 mg/100 ml. Entsprechend der 101-fachen Verdünnung ergab sich ein Testbereich für Transferrin von 1212 mg/100 ml bis 37,875 mg/100 ml. Werte außerhalb der Eichkurve mußten in entsprechender Weise vorverdünnt werden.

### 3.3.2.8. Qualitätskontrolle der lasernephelometrischen Transferrin-Bestimmung

Um die laufende Qualitätskontrolle des Tests zu gewährleisten, wurden mehrere Kontrollproben aus LN-Kontroll-Plasma, die wie unbekannte Proben behandelt wurden, mitgeführt.

## 3.4. Die Bestimmung von IgE und $ß_2$-Mikroglobulin

IgE und $ß_2$m wurde radioimmunologisch mit dem "Phadebas IgE Test" bzw. dem "Phadebas $ß_2$-micro-Test" der Firma Pharmacia Diagnostics (Uppsala, Schweden) bestimmt.

### 3.4.1. Prinzip der Methode

Im Prinzip handelt es sich um einen festen Phasentest, wobei als Trägermatrix für die kovalent gebundenen Anti-IgE-Antikörper bzw. Anti-$ß_2$m-Antikörper spezielle Sephadex-Partikel dienen (Abb. 6).
Um nun die IgE/$ß_2$m-Konzentration in einer Testprobe zu bestimmen, muß ermittelt werden, in welchem Ausmaß das IgE bzw. $ß_2$m der Testprobe die im Ansatz vorhandenen Bindungsstellen am Anti-IgE/$ß_2$m-Sephadex-Komplex besetzt. Das IgE bzw. $ß_2$m der Testprobe konkurriert dabei um die Bindungsstellen mit J-125 markiertem IgE bzw. $ß_2$m, welches jedem Testansatz in konstanter Menge zugesetzt wird. Es handelt sich also um eine kompetitive Verdrängungsanalyse am Anti-IgE- bzw. Anti-$ß_2$m-Komplex, welche dem Massenwirkungsgesetz gehorcht.

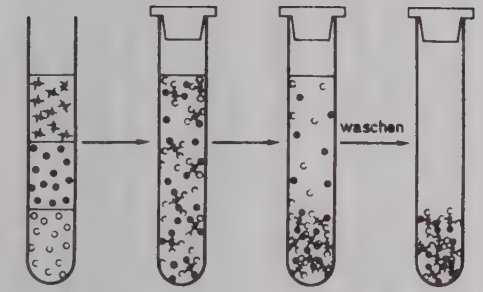
Im gleichen Testansatz wird parallel eine Eichserie geführt, die aus einer Verdünnungsreihe eines IgE/$ß_2$m-Standards von bekanntem Gehalt an IgE bzw. $ß_2$m erstellt wird. Das Ausmaß der Verdrängung in der Testprobe wird dann mit einer parallel laufenden Eichserie verglichen.

### 3.4.2. Praktische Durchführung des "Phadebas IgE/$ß_2$micro-Tests"

Im Testgang werden zunächst die Proben mit einer konstanten Menge IgE/$ß_2$m-J-125-Lösung und einer Suspension der, an Sephadex-Partikel gekoppelten Anti-IgE/$ß_2$m-Antikörper (Sephadex Anti-IgE/$ß_2$m-Komplex) gemischt und bei Raumtemperatur unter Schütteln inkubiert. Anschließend werden (komplex) gebundenes und freies IgE/$ß_2$m durch

Abb. 6:

## Prinzip des Phadebas IgE-Radioimmuno-Tests




s = Sephadex-Partikel
— = IgE-Antikörper
● = Markiertes IgE ( IgE-$^{125}$J )
o = Unmarkiertes IgE ( IgE-Standard und /od. unbekannte Probe )



Korrelationskoeffizient

$$r = \frac{\sum xy - N\bar{x}\bar{y}}{\sqrt{(\sum x^2 - N\bar{x}^2)(\sum y^2 - N\bar{y}^2)}}$$

$$-1 \leq r \leq +1$$

Standard-Gerade (lin. Regression)

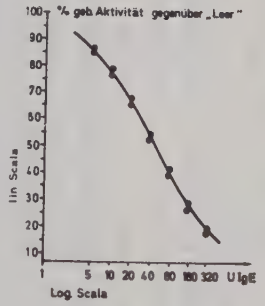
$$y = A + Bx \qquad y : \text{Logit}$$

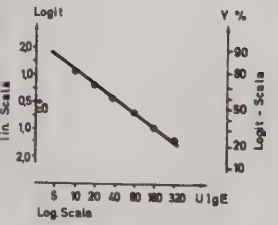
$$A = \bar{y} - B\bar{x} \qquad x : \text{Log. d. Konz.}$$

$$B = \frac{\sum xy - N\bar{x}\bar{y}}{\sum x^2 - N\bar{x}^2}$$

$$x = -\frac{A}{B} + \frac{1}{B}y$$

log conc. | Logit




**Nulleffekt**: Zählrate des leeren Mess- + Pipettierröhrchens

**Zählrate "Total"**: mark. IgE - Nulleffekt ohne Rotationsinkubation und ohne Waschen

**Zählrate "Leer"**: Sephadex-Ak + mark. IgE - Nulleffekt mit Rotationsinkubation und mit Waschen

**Funktionskontrolle** (10 - 20%): $\frac{\text{mittl. Zählrate "Leer"}}{\text{mittl. Zählrate "Total"}} \cdot 100$

**Standard-/Analysen-Zählraten**: $\frac{\text{Zählraten d. Eich- o. Analysen-Lg.}}{\text{mittl. Zählrate "Leer"}} \cdot 100$

**Serumanalyse**: 10-fache Verdünnung bei Normalserum

**Empfindlichkeit**: 1 - 400 U/ml (ungefähr 1 - 400 ng/ml)

**Normalbereich von IgE im Serum**: 6 - 1000 ng/ml

Zentrifugieren getrennt und das im Überstand verbleibende freie IgE/$ß_2$m verworfen. Der Bodensatz enthält den an Sephadex gebundenen Immunkomplex. Die darin enthaltene Radioaktivität wird gemessen. Der Gehalt an radiaktiv markiertem IgE bzw. $ß_2$m im Bodensatz variiert invers mit der IgE-bzw. $ß_2$m-Konzentration in der Probe und der des Eichstandards.

3.4.2.1. Notwendige Laborgeräte und Reagenzien

Folgende Laborgerätet und Reagenzien waren für die Durchführung des Tests notwendig (Tab. 2):

| | IgE | | $ß_2$m | |
|---|---|---|---|---|
| | Zahl | Größe | Zahl | Größe |
| Becherglas | 2 | 1oo ml<br>15o ml | 1 | 5oo ml |
| Meßzylinder | 1 | 1oo ml | 1 | 5oo ml |
| Vollpipetten | 1 | 2 ml | 2 | 2 ml<br>1o ml |
| Meßpipetten | 1 | 1o ml | 1 | 1o ml |
| Mikroliter-pipetten m. Plastikspit-zen | 3 | 1oo µl<br>2oo µl<br>5oo µl | | 5o µl<br>1oo µl<br>1ooo µl |
| Teströhrchen m.Rundboden | 78 | d= 12 mm<br>l= 55 mm | 75 | d= 12 mm<br>l= 55 mm |
| Plastikstöp-sel f.Testr. | 1o4 | | 1o4 | |
| Teströhrchen f.Probenverd. | 16 | 3 ml<br>15 ml | 16 | 3 ml<br>15 ml |
| Repetier-spritze | 1 | 1 ml<br>2 ml | 1 | 2 ml |

Tabelle 2: Notwendige Laborgeräte und Reagenzien

Als zusätzliche Laborausrüstung wurde benötigt:
Ein Vibrationsmischer, ein Magnetrührer, Rührstäbchen, eine Zentrifuge (für 2000 x g), eine Absaugnadel mit verstellbarem Anschlag an einer Vakuum- oder Wasserstrahlpumpe, wobei der Anschlag der Absaugnadel so zu justieren war, daß nach dem Absaugen etwa 5 mm Flüssigkeitsüberstand in den Teströhrchen verblieb. Ferner brauchte man einen Gammazähler+ für J-125 sowie Aquabidest und 0,9 %ige Kochsalzlösung.

Reagenzien

In jedem Phadebas-IgE- bzw. $ß_2$-micro-Test waren Reagenzien, die für 50 Ansätze in Teströhrchen ausreichten. Damit ließen sich 16 Patientenproben in Doppelbestimmungen für IgE bzw. 18 Patientenproben in Doppelbestimmungen für $ß_2$m untersuchen. Ein Testansatz enthält folgende Komponenten:

a) Sephadex-Anti-IgE- bzw. $ß_2$-Mikroglobulin-Komplex mit Antikörpern aus Kaninchen, lyophilisiert.
b) IgE-Standard, 400 U/ml nach Rekonstitution, lyophilisiert,
   bzw.
   $ß_2$-Mikorglobulin-Standard, 192 ng $ß_2$m, 96 /ug/l nach Rekonstitution, kalibriert gegen $ß_2$m (wie von BERGGARD u. BEARN (24) beschrieben, lyophilisiert
c) IgE - J-125, ca. 150 ng, ca. 3,7 /uCi, lyophilisiert
   bzw.
   $ß_2$m - J-125, ca. 33 ng, ca. 3,1 /uCi (am Herstellungstag), lyophilisiert.
d) Tween-Lösung, 3 ml für IgE bzw. 6 ml für $ß_2$m-Test
e) Puffersubstanz, Trockenpulver, 2,1 g für IgE bzw. $ß_2$m-Test.

Reagenzien aus Phadebas-IgE-bzw.-$ß_2$m-Test unterschiedlichen Chargennummer sollen nicht miteinander ausgetauscht werden.

---

LKB, Stockholm/Schweden, WALLAC 1280, ULTRAGAMMA

3.4.2.2. Ansetzen der Reagenzien für den Test

Suspension der Sephadex-Antikörper-Komplexe

Beim Phadebas IgE-Test wird der Sephadex-Anti-IgE-Komplex mit der gesamten Menge Tween-Lösung von 3,0 ml und 55,0 ml der Pufferlösung portionsweise versetzt und auf dem Magnetrührer suspendiert.
Der Sephadex-Anti-$ß_2$-Mikroglobulin-Komplex wird in 5,0 ml redestilliertem Wasser und 1,0 ml der Tween-Lösung gelöst und auf dem Magnetrührer in Suspension gehalten.

Herstellen der Standard-Lösungen

Der lyophilisierte IgE-($ß_2$m-)Standard wurde durch Zugabe von 2,0 ml redestilliertem Wasser rekonstituiert. Nach dem Ansetzen sollte die Lösung etwa eine Minute stehenbleiben und erst dann vorsichtig gemischt werden. Bis zum Gebrauch sollte die Lösung in einem "overhead"-Schüttler gemischt werden. Die so gewonnene IgE-Stammlösung enthielt IgE in einer Konzentration von 400 U/ml. Die $ß_2$m-Stammlösung enthielt 96 /ug $ß_2$-Mikroglobulin/l. Die Menge der Lösungen war ausreichend, um eine Standardkurve in Doppelbestimmungen aufstellen zu können.

IgE- bzw. $ß_2$-Mikroglobulin - J-125-Lösung

Das lyophilisierte IgE-/$ß_2$-Mikroglobulin -J-125 wurde durch Zugabe von 3,7 ml redestilliertem Wasser rekonstruiert.

Pufferlösung

Die Puffersubstanz für den IgE-Test wurde in 100 ml, der lyophilisierte Puffer für die $ß_2$m-Bestimmung in 300 ml redestilliertem Wasser und der restlichen Tween-Lösung (5 ml) gelöst. Die erhaltene Pufferlösung hatte einen pH-Wert von 7,4.

3.4.2.3. Ansetzung der Eichlösungen

Aus der rekonstituierten IgE-Standard-Lösung (s. o.) mit einem IgE-Gehalt von 400 U/ml als Stammlösung wurden durch eine Verdünnungsreihe mit Puffer gemäß folgendem Schema (Tab. 3) Eichlösungen der Endkonzentrationen 400, 200, 100, 25, 5, 2,5 und 1,0 I.U. IgE/ml hergestellt.

| Eichlsg. | Konzentr. (U IgE/ml) | Zugabe von | | Endvol. (ml) |
|---|---|---|---|---|
| | | Puffer (ml) | Stand.-bzw. Eichlsg. (ml) | |
| A | 400 | - | 0,5 | 0,5 |
| B | 200 | 0,5 | 0,5 v.A | 0,5 |
| C | 100 | 0,5 | 0,5 v.B | 0,4 |
| $a^+$ | 50 | 0,5 | 0,5 v.C | 0,4 |
| D | 25 | 0,5 | 0,5 v.$a^+$ | 0,9 |
| $b^+$ | 10 | 0,9 | 0,1 v.C | 0,9 |
| E | 5 | 0,9 | 0,1 v.$a^+$ | 1,0 |
| F | 2,5 | 0,9 | 0,1 v.D | 1,0 |
| G | 1 | 0,9 | 0,1 v.$b^+$ | 1,0 |
| H | 0 | 0,5 | - | 0,5 |

Tabelle 3: Aufstellung der Standardreihe.

Die Lösungen $a^+$ und $b^+$ braucht man nur als Vorverdünnung für die Standard-Lösungen D, E und G und gehen nicht in die Standardreihe ein, so daß die Standardkurve incl. des Nullstandards aus 8 Verdünnungen erstellt wird.

Entsprechend der IgE-Standardkurve wurde für die $ß_2$m-Eichkurve aus der rekonstituierten $ß_2$m-Standard-Lösung (s. o.) mit einem $ß_2$m-Gehalt von 96 /ug/l als Stammlösung gemäß dem folgendem Schema eine Verdünnungsreihe mit Puffer erstellt, so daß Eichlösungen der Endkonzentrationen 96, 48, 24, 12, 6 und 3 /ug $ß_2$-Mikroglobulin/l resultierten.

| Eichlsg. | Konzentr. (ug $ß_2$m/l) | Zugabe von | | Endvol. (ml) |
|---|---|---|---|---|
| | | Puffer (ml) | Stand.-bzw. Eichlsg. (ml) | |
| A | 96 | - | 1,o | 1,o |
| B | 48 | 1,o | 1,o v.A | 1,o |
| C | 24 | 1,o | 1,o v.B | 1,o |
| D | 12 | 1,o | 1,o v.C | 1,o |
| E | 6 | 1,o | 1,o v.D | 1,o |
| F | 3 | 1,o | 1,o v.E | 2,o |
| G | o | 1,o | - | 1,o |

Tabelle 4: Aufstellung der $ß_2$m-Standardreihe

3.4.2.4. Verdünnung der zu untersuchenden Proben

Serum bzw. Plasma-Proben mußten vor dem Test mit Puffer verdünnt werden. Für den IgE-Test war eine Vorverdünnung auf das 10-fache, beim $ß_2$-micro-Test auf das 200-fache nötig. Falls höhere Werte zu erwarten waren, war entsprechend höher - so eventuell bis zum 100-fachen bzw. 1000-fachen zu verdünnen - und zwar zweckmäßigerweise in mehreren Verdünnungsschritten.

3.4.2.5. Testgang

Für den Test wurden Plastikröhrchen mit Rundboden und Mikropipetten mit Plastikspitzen verwendet. Die Teströhrchen wurden entsprechend dem Testschema beschriftet und in Ständern aufgestellt. Alle Proben wurden als Doppelbestimmungen durchgeführt. Ergebnisse mit mehr als 5 %iger Abweichung wurden eliminiert und wiederholt. In jedem Testgang wurde eine eigene Eichserie mitgeführt (Herstellung wie oben beschrieben).

a) Von den angefertigten Eichlösungen A-H (siehe IgE-Testschema) bzw. A-G (siehe $ß_2$m-Testschema) wurden jeweils 100 ul in die Teströhrchen 1 - 16 (1 - 14) pipettiert.

b) Von den zu bestimmenden Proben wurden jeweils 100 µl in die Teströhrchen ab Nr. 17 (15) pipettiert.

c) Nun wurden in alle zum Ansatz gehörenden Teströhrchen mit einer Mikro-Pipette je 100 µl der IgE-J-125-Lösung ($ß_2$m-J-125-Lösung) pipettiert. Dabei war zu beachten, daß die Röhrchenwand nicht mit Aktivität kontaminiert wurde. Im gleichen Arbeitsgang wurden in zwei mit $T_1$ und $T_2$ bezeichnete Teströhrchen ebenfalls 100 µl der IgE ($ß_2$m)-J-125-Lösung pipettiert. Diese Röhrchen wurden sofort verschlossen und beiseite gestellt, um später im $\gamma$-Counter zur Ermittlung der, pro Testansatz total eingesetzten Aktivität verwendet zu werden.

d) In jedes der mit Eichlösung oder Probe versetzten Röhrchen wurden jeweils 1,0 ml (100 µl) der Suspension des Sephades-Anti-IgE ($ß_2$micro)-Komplexes pipettiert. Um gleichmäßige Konzentrationsverhältnisse zu gewährleisten, mußte die Sephadex-Suspension nach Rekonstituierung und auch während der Entnahme ständig mittels eines Magnetrührers gerührt werden. Dabei erwies es sich als zweckmäßig, auf dem Magnetrührer einen Fläschchenhalter zu verwenden.

e) Nach sorgfältigem Durchmischen wurden die Röhrchen verstöpselt und auf einm Rotationsmischer inkubiert. Beim "Phadebas IgE-Test" wurde über Nacht inkubiert, beim "Phadebas $ß_2$micro-Test" betrug die Inkubationszeit mindestens 3 Stunden.

f) Nach beendeter Inkubation wurden die Proben des IgE-Tests bei 2000 x g für 2 Minuten zentrifugiert, um am Verschlußstopfen haftende Tröpfchen in das Reaktionsgefäß zurückzuholen. Die Zentrifugation wurde nach dem Entstöpseln wiederholt.
Bei der Bestimmung des $ß_2$-Mikroglobulins wurden dagegen nach Beendigung der Inkubationszeit alle Teströhrchen (ohne $T_1$,$T_2$) mit Hilfe einer Repetierspritze mit je 2 ml 0,9 %iger NaCl-Lösung versetzt und anschließend 2 Minuten lang bei 2000 x g zentrifugiert.

g) Der Überstand wurde bei beiden Verfahren bis auf einen Rest von etwa 5 mm über dem Röhrchenboden abgesaugt, ohne dabei etwas vom Bodensatz mit zu entfernen. Dazu wurde eine Absaugnadel mit einem verstellbaren Anschlagring benutzt, die an eine Wasserstrahl-Vakuum-Glocke angeschlossen war. Der gesamte Waschprozeß (Zugabe von 2 ml 0,9 %iger NaCl-Lösung; Zentrifugation für 2 Minuten bei 2000 x g; Absaugen) wurde beim "Phadebas IgE-Test" als nächster Schritt angeschlossen, beim "$\beta_2$micro-Test" ein weiteres Mal durchgeführt. Die Teströhrchen blieben dabei zweckmäßigerweise in den Zentrifugeneinsätzen. Anschließend wurden die Röhrchen wieder zugestöpselt.

h) Nun wurde in allen Röhrchen ab Nr. 1 im $\gamma$-Counter die verbliebene Radioaktivität gemessen, ebenso die Gesamtaktivität in den Röhrchen $T_1$ und $T_2$.

3.4.2.6. Auswertung des Tests (Abb. 6, Abb. 7)

a) Aus den Zählraten (CR) wurden am Elektronenrechner "Wang"+ für jede Eichprobe die Prozentwerte ( $\gamma$ ) der Radioaktivitätsbindung berechnet, wobei auf die mittlere Zählrate (MCR) der Leerprobe bezogen wird. Der "Nulleffekt" brauchte von den Zählraten nicht gesondert subtrahiert werden, da dies im $\gamma$-Counter bereits vorher automatisch erfolgt war.

$$Y = \frac{\text{CR der Eichprobe}}{\text{MCR der Leerprobe}} \times 100$$

b) Die ermittelten Prozentwerte der Eichproben wurden gegen den Logarithmus der IgE-/$\beta_2$-Mikroglobulin-

---

+ Wang-Deutschland GmbH, Lyonerstraße 36 - 38, 6000 Frankfurt 71

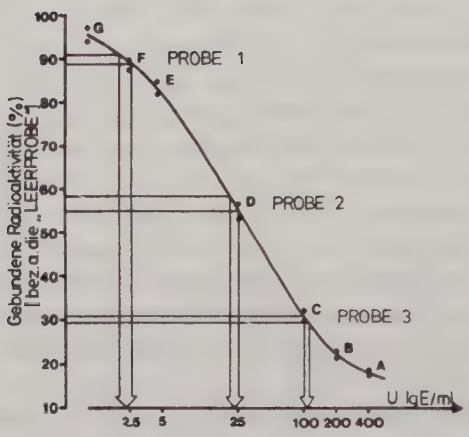



Abb. 7: Eichkurve zur Bestimmung der Konzentration an IgE bzw. $ß_2$m.

konzentration aufgetragen. Diese Bezugskurve (Abb. 8, Abb. 9) für die Auswertung wurde an der "Wang" rechnerisch durch Polygonalinterpolation semilogarithmisch erstellt, wobei zur Sichtkontrolle die Bezugskurven geplottet wurden.

c) Wie für die Eichkurven beschrieben, wurden nun die Zählraten (CR) jeder unbekannten Probe in den Rechner eingegeben und dort automatisch auf die mittlere Zählrate (MCR) der Leerproben bezogen und die Prozentwerte ausgerechnet. Dann wurden die IgE bzw. $ß_2$m-Konzentrationen jeder zu bestimmenden Probe direkt in U/ml bzw. µg/l aus der Eichkurve abgegriffen und aus den Doppelbestimmungen der Mittelwert errechnet.

d) Die Eichkurve für den IgE-Test überdeckte den Bereich von 400 - 1,o U/ml, beim $ß_2$micro-Test ergaben sich

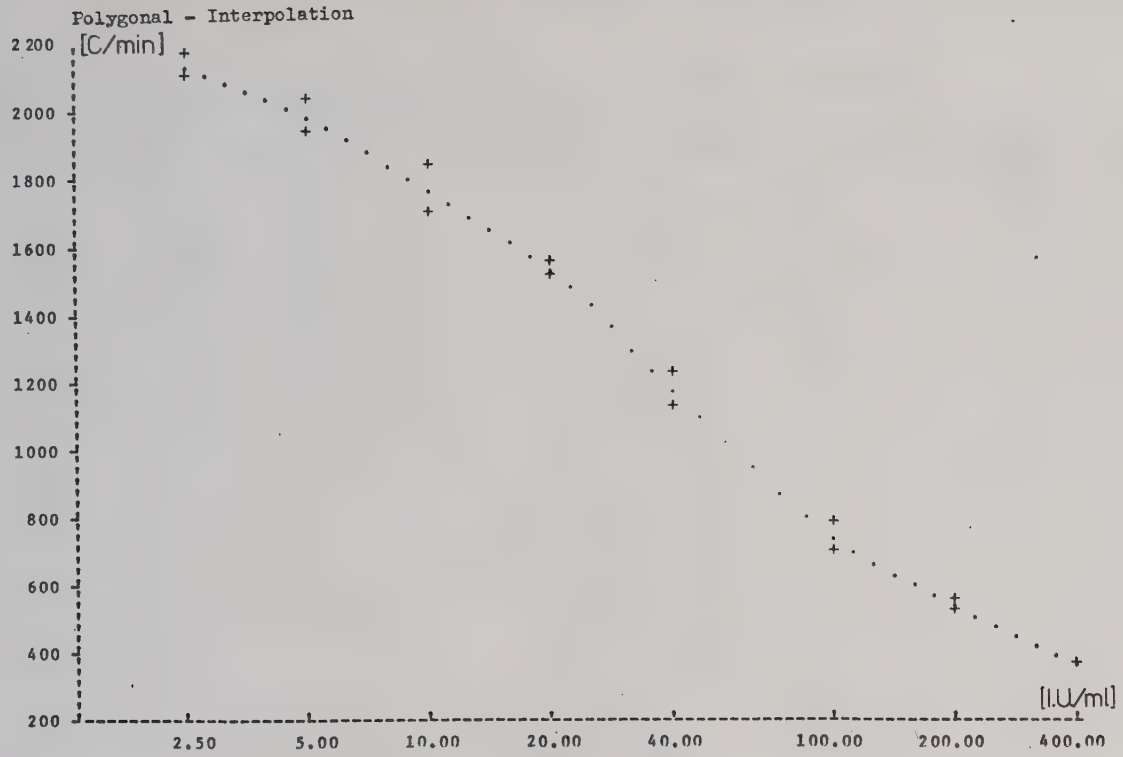



Abb. 8: Eichkurve zur Bestimmung der Konzentration an IgE.

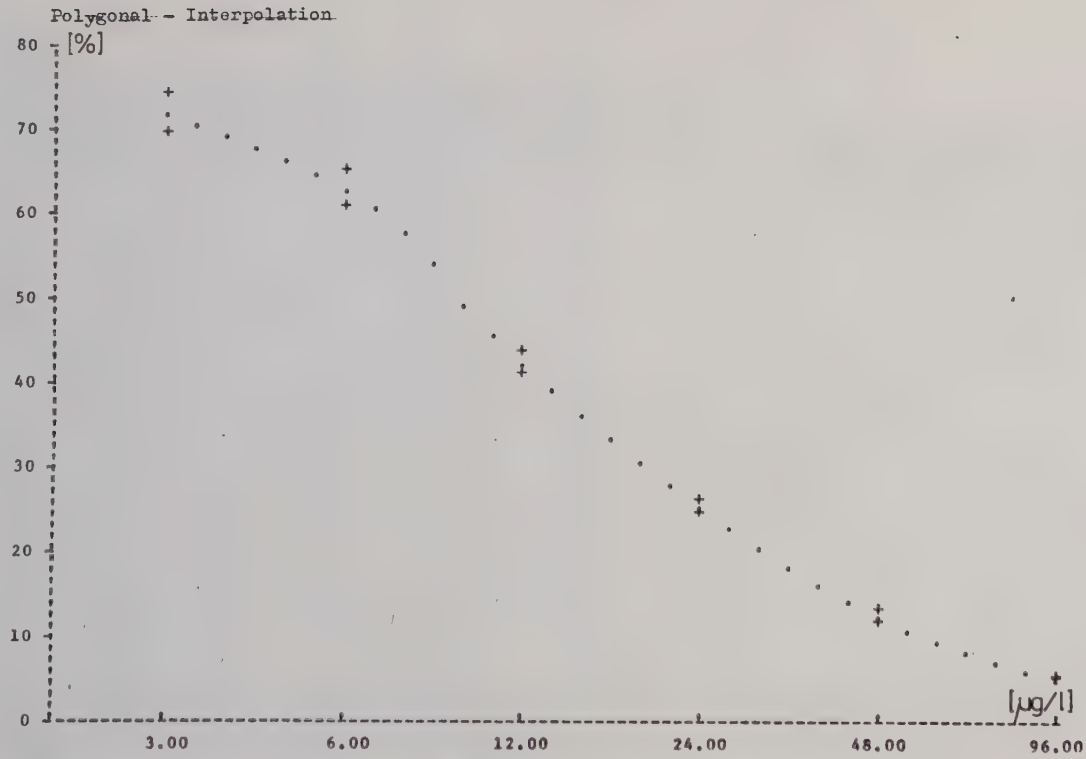



Abb. 9: Eichkurve zur Bestimmung der Konzentration an $ß_2$-Mikroglobulin.

ein oberer Grenzwert von 96 /ug $ß_2$m/l und ein unterer von 3 /ug $ß_2$m/l. Entsprechend ergab sich beim IgE-Test für die bei normalen Serumproben empfohlene Verdünnung auf das Zehnfache ein Testbereich von 4000 - 10 U/ml, bei der zweihundertfachen Verdünnung beim $ß_2$micro-Test ein Bereich von 0,6 - 20 mg/l.
Konzentrationen außerhalb dieser Bereiche ließen sich nach geeigneter Vorverdünnung ebenfalls messen. Als letztes mußte also der errechnete Wert noch mit dem jeweils im Versuchsprotokoll vermerkten Verdünnungsfaktor multipliziert werden.

### 3.4.2.7. Qualitätskontrolle der Phadebas-Teste

Um die laufende Qualitätskontrolle der Teste zu garantieren wurden pro Testansatz mindestens zwei Proben Phadebas-Referenz-Serum mitgeführt. Das Referenzserum enthält IgE bzw. $ß_2$-Mikroglobulin in bekannter Konzentration.

## 3.5. Die Bestimmung von Ferritin

Ferritin wurde in dieser Arbeit radioimmunologisch mittels des FER-IRON-RIA der Fa. RAMCO LABORATORIES INC., Huston bestimmt.

### 3.5.1. Prinzip der Methode

Es handelt sich bei diesem Verfahren um das Prinzip der nicht kompetitiven Bindung eines radioimmunologischen Assays (Abb. 10).
Der Test basiert auf der Methode von ADDISON (2) mit der Modifizierung nach MILES (183). Es handelt sich dabei um einen "two-site solid phase"-Assay des "Sandwich-Typs". Im ersten Schritt bindet sich das Ferritin im Patientenserum an Anti-Human-Ferritin, das auf Pla-

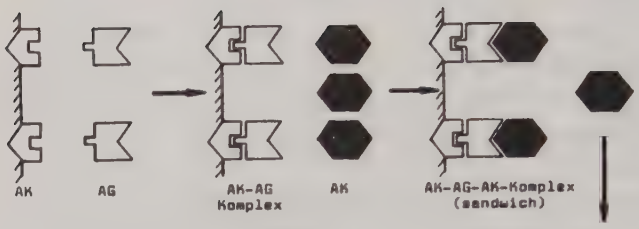



Abb. 10: Prinzip des "2-site-IRMA" (solid-phase)

stikkügelchen aufgebracht ist. Um nun die Ferritin-Konzentration in einer Testprobe zu bestimmen, muß ermittelt werden, in welchem Ausmaß sich Patienten-Ferritin an, im zweiten Schritt zugeführtes, radioaktiv markiertes J-125-Anti-Human-Ferritin bindet. Die Quantität der Bindung ist hierbei abhängig vom Verhältnis der vorhandenen Ferritin-Menge im Serum.
Im gleichen Testansatz wird parallel eine Eichserie geführt, die aus Proben mit bekannter Ferritin-Konzentration erstellt wird. Das Ausmaß der Bindung des radioaktiv markierten Antikörpers in der Testprobe wird dann mit dieser Eichserie verglichen.

### 3.5.2. Praktische Durchführung des "FER-IRON-RIA"

Im Testang werden zunächst die Proben mit Anti-Human-Ferritin (angeheftet an Plastikkügelchen) bei Raumtemperatur unter Schütteln inkubiert. Anschließend werden die Antigen-Antikörper-Komplexe mit einer konstanten Menge von J-125-Anti-Human-Ferritin versetzt und inkubiert. Die an den Plastikkügelchen haftende Radioaktivität wird gemessen. Der Gehalt an radioaktiv markiertem J-125-Anti-Human-Ferritin varriiert dann mit dem Ferritin der Probe und der Eichkurve.

3.5.2.1. Notwendige Laborgeräte und Reagenzien

Außer den im Testbesteck beinhalteten Reaktionsschalen und Reangenzien wurden Mikroliterpipetten mit Plastikspitzen der Größen 10 und 200 µl und Teströhrchen (Polystyrol) mit Rundboden (Ø 12 mm, 55 - 75 mm) als Zählröhrchen benötigt.

Bestandteile des Testbestecks:

| | |
|---|---|
| 1 Flasche | mit 128 Plastikkugeln, belegt mit Anti-Human-Milzferritin vom Kaninchen; |
| 1 Flasche | mit 30 ml Probenverdünnungspuffer (grün gefärbt) (BSA, Natriumazid und 0,1 % Kaninchenserum); |
| 1 Flasche | mit 20 ml Standard-Verdünnungspuffer (blau) gefärbt) (BSA, Natriumazid und 5 % Kaninchenserum); |
| 6 Fläschchen | mit je 0,3 ml Ferritin-Standard (Cadmium kristallisiertes Human-Milzferritin) mit 6, 20, 60, 200, 600 und 2000 ng/l und unterschiedlicher Färbung; |
| 1 Fläschchen | mit 27 ml radioaktivem (J-125-)Anti-Human-Milzferritin (rot gefärbt). |

Alle Reagenzien waren gebrauchsfertig (nicht lyophilisiert) in gelöster Form. Mögliche Veränderungen des Ferritin-Moleküls durch eine Gefriertrocknung wurden vermieden.

Das Testbesteck enthielt ferner:

1 Zubehörkit mit folgenden Bestandteilen aus Kunststoff:
- 8 Reaktionsschalen mit je 32 Mulden
- 128 Greifer
- 16 Halter für je 8 Greifer.

Als zusätzliche Laborausrüstung wurde benötigt: ein Horizontalschüttler, ein Gammazähler+ für J-125 sowie destilliertes Wasser und eine Pinzette.

Die in einem Testansatz enthaltenen Reagenzien und Reaktionsgefäße reichten bei Durchführung von Doppelbestimmungen für die Messung von 57 Patientenseren und die Erstellung einer Standardkurve. Bei größeren Serien konnten Reagenzien derselben Charge gepoolt werden. Alle zu messenden Serumproben wurden dann auf eine Standardkurve bezogen.

3.5.2.2. Verdünnung der zu untersuchenden Proben

Die Kinetik eines "two-site solid phase"-Assays führt zur Ausbildung eines "high dose hook"-Effektes. Das bedeutet, daß bei zunehmender Ferritinkonzentration die Zählrate nicht weiter ansteigt, sondern ab einer bestimmten Konzentration (1000 ng/ml) wieder abnimmt. Doppelinterpretationen kommen demnach nur bei Ferritin-Konzentrationen über 1000 ng/ml vor. Seren, die diesen Wert erreichen oder darüber liegen, sollten stärker verdünnt werden.

3.5.2.3. Testansatz und -durchführung

Der Test konnte entweder in den mitgelieferten Reaktionsschalen oder in Polystyrol-Röhrchen angesetzt werden. Es empfahl sich, die Reaktionsschalen zu verwenden, da dadurch das Waschen der mit Antiserum belegten Plastikkugeln erheblich vereinfacht und die Durchführung des Tests beschleunigt wurde.
Alle Proben wurden als Doppelbestimmungen durchgeführt. Ergebnisse mit mehr als 5 %iger Abweichung wurden eliminiert und wiederholt. In jedem Testgang wurde eine eigene Eichserie mitgeführt.

---

+ LKB, Stockholm/Schweden, WALLAC 1280, ULTRAGAMMA

a) Die Reaktionsschalen wurden entsprechend dem Testschema beschriftet.

b) Jeweils 10 µl der Ferritin-Standarda in die erste Reaktionsschale (auf den Boden der Mulden) pipettieren:

| | |
|---|---|
| in A 1 und B 1 | nichts (O-Standard) |
| in A 2 und B 2 | 6 ng/ml |
| in A 3 und B 3 | 20 ng/ml |
| in A 4 und B 4 | 60 ng/ml |
| in A 5 und B 5 | 200 ng/ml |
| in A 6 und B 6 | 600 ng/ml |
| in A 7 und B 7 | 2000 ng/ml |

c) 200 µg "Standard-Diluting-Puffer" (blaue Farbe) in jede Position A 1 bis A 7 und B 1 bis B 7 zugeben (auch zum O-Standard).

d) Jeweils 10 µl der Patientenseren und der Kontrollseren in die restlichen Positionen der ersten Reaktionsschale und in eventuell nötige weitere Reaktionsschalen auf den Boden der Mulden pipettieren.

e) 200 µl "Sample Diluting Puffer" (grüne Farbe) in alle mit Patienten- oder Kontrollseren belegte Positionen geben.

f) Die Reaktionsschalen bzw. Teströhrchen leicht von Hand schütteln.

g) Mit einer Pinzette jeweils eine Plastikkugel aus dem Vorratsfläschchen nehmen und in die Küvetten der Reaktionsschalen geben.
Die Kugeln müssen vorher nicht gewaschen werden. Kleine Tropfen, die eventuell an den Kugeln hängen, müssen nicht entfernt werden, da sie die Bestimmung nicht stören. Austrocknung ist aber unbedingt zu vermeiden!

h) In jede Reihe, die mit Kügelchen belegt ist, einen Halter mit Greifern einführen und fest herabdrücken, damit die Kügelchen von den Greifern aufgenommen werden. Wichtig war, die Halter mit den Greifern unmißverständlich zu beschriften, um spätere Verwechslungen zu vermeiden.

i) Die Plastikkugeln mit den aufgesetzten Greifern in den Reaktionsschalen inkubieren, und zwar
   - entweder 2 Stunden bei Raumtemperatur unter leichtem Schütteln (Horizontalschüttler)
   - oder 6 Stunden bei Raumtemperatur ohne Bewegung
   - oder 16 - 18 Stunden (über Nacht) im Kühlschrank ($4^{o}C$).

k) Kurz vor Ablauf der Inkubationszeit 200 µl des radioaktiven Ferritin-Antikörpers (-J-125) in eine entsprechende Anzahl neuer, bisher nicht benutzter Reaktionsschalen pipettieren, nachdem das verschlossene Fläschchen mit der radioaktiven Flüssigkeit drei- bis viermal in der Hand auf den Kopf zum Durchmischen des Inhalts gedreht wurde.

l) Die Halter mit den, in den Greifern hängenden Plastikkugeln nacheinander aus den ersten Reaktionsgefäßen herausnehmen, und die Plastikkugeln etwa 2 Sekunden von jeder Seite unter fließendem, destilliertem Wasser, am besten mittels einer Spritzflasche, abspülen.

m) Durch leichtes Schütteln Wasserrückstände beseitigen und die Halter mit den Plastikkugeln in die entsprechenden Positionen der neuen Reaktionsschalen mit dem radioaktiven Antikörper einführen. Auf jeden Fall ist bei diesem Positionswechsel darauf zu achten, daß die Plastikkugeln nicht trocken werden.

n) Die Plastikkugeln wurden unter den selben Bedingungen, wie unter i) beschrieben, erneut inkubiert.

   Da die erste und zweite Inkubation voneinander völlig unabhängig sind, können die Inkubationsbedingungen beliebig kombiniert werden.

o) Nach Beendigung der Inkubation wurden die Halter herausgenommen und die radioaktive Flüssigkeit mit Hilfe einer Wasserstrahlpumpe in eine Sammelflasche abgesaugt. Danach wurden etwa 1 ml destilliertes Wasser in jede Mulde gegeben, die Plastikkugeln in den Greifern kurz darin geschwenkt und das Wasser

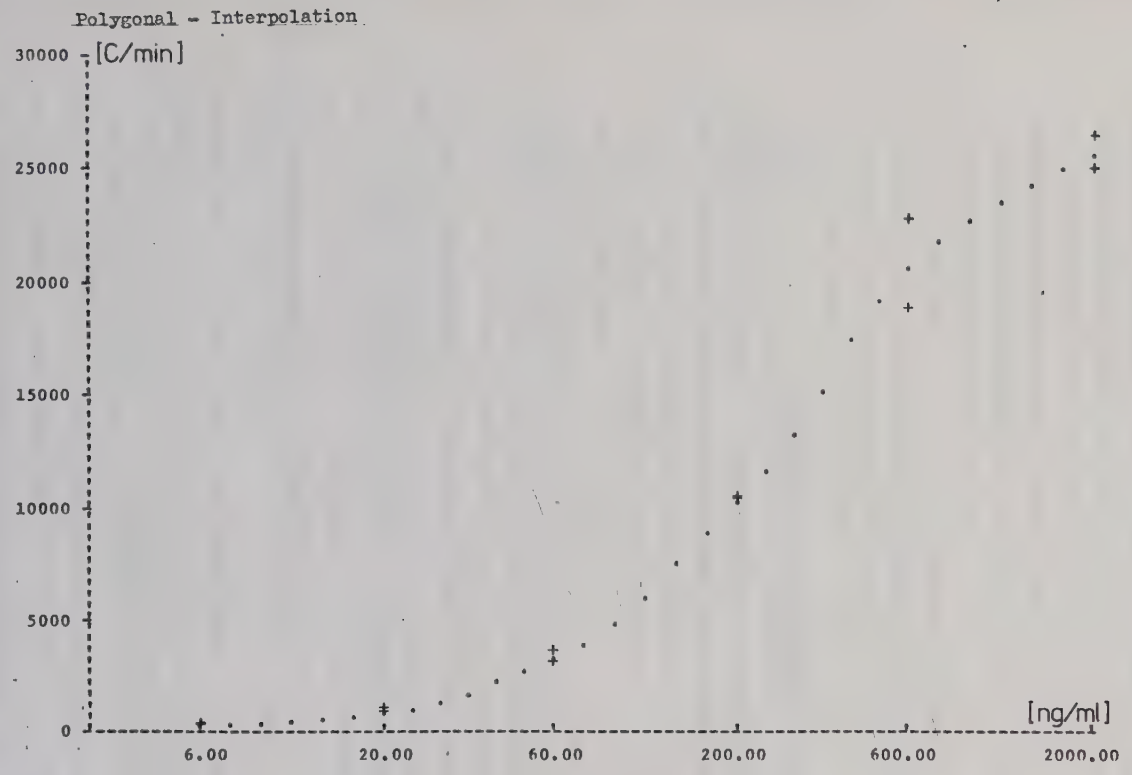



Abb. 11: Eichkurve zur Bestimmung der Konzentration an Ferritin

wiederum in eine Sammelflasche abgesaugt. Etwaige Rückstände wurden dann unter fließendem destilliertem Wasser von den Plastikkugeln mit einer Spritzflasche abgespült.

p) Zum Messen wurden dann die Plastikkugeln mit einem spitzen Gegenstand aus den Greifern gelöst und in die entsprechend beschrifteten Zählröhrchen aus Kunststoff gegeben.

q) Abschließend wurde die Radioaktivitä der Plastikkugeln im $\gamma$-Counter[+] gezählt.

### 3.5.2.4. Auswertung der Ergebnisse

a) Am Elektronenrechner "Wang"[++] wurden die Zählraten der Standards (CR) auf die Zählrate des Standards mit der maximal möglichen Bindung bezogen:

$$Y = \frac{B}{B\ max.} \times 100\ \%$$

Die Berechnung erfolgte aus dem Mittelwert der Doppelmeßwerte der Eichproben abzüglich der mittleren Zählrate (MCR) des O-Standards (Netto-Zählrate = Netto-CR). Da das Testbesteck so eingestellt war, daß der 2000 ng/ml-Standard etwa 80 % der, in diesem System maximalen Bindung repräsentiert, wurde die maximale Bindung ($B_{max}$) wie folgt berechnet:

$$B_{max} = \frac{\text{Netto-Zählrate d. 2000 ng/ml-Standards}}{0{,}8} \times 100$$

Ein "Nulleffekt"brauchte nicht gesondert subtrahiert werden, da dies im $\gamma$-Counter bereits vorher automatisch erfolgt war.

b) Die so für die Eichkurve (Abb. 11) ermittelten Prozentwert aufgetragen gegen den Logarithmus der Ferri-

---

+ LKB, Stockholm/Schweden, WALLAC 1280, U LTRAGAMMA

++ Wang-Deutschland GmbH, Lyonerstr. 36 - 38, 6000 Frankfurt 71

tin-Konzentrationen ergaben eine Eichkurve. Diese Bezugskurve für die Auswertung wurde an der "Wang" rechnerisch erstellt, wobei zur Sichtkontrolle die Bezugskurven geplottet wurden. Da es sich bei diesem Test um eine nicht-kompetitive Bindung eines RIA handelt, ergab sich eine steigende, nicht-inverse Eichkurve.

c) Wie für die Eichkurven beschrieben, wurden nun die Zählraten jeder unbekannten Probe in den Rechner eingegeben und dort automatisch über den Mittelwert, die Nettozählrate und die maximale Bindung die Prozentwerte der Bindung ausgerechnet. Dann wurden die Ferritin-Konzentrationen jeder zu bestimmenden Probe direkt in ng/ml aus der Eichkurve abgegriffen.

d) Die Eichkurve für den Ferritin-Test überdeckt den Bereich von 6 - 2000 ng Ferritin/ml Serum, was wegen fehlender allgemeiner Vorverdünnung der Seren mit dem Testbereich identisch ist.
Konzentrationen außerhalb dieses Bereichs ließen sich nach geeigneter Vorverdünnung ebenfalls messen.

### 3.5.2.5. Qualitätskontrolle des "FER-IRON-RIA"

Für die Qualitätskontrolle des Tests wurden pro Ansatz mindestens drei Kontrollseren der Fa. RAMCO LABORATORIES INC. mit hoher, mittlerer oder niedriger Ferritin-Konzentration mitgeführt. Bei der Bestimmung wurden sie wie Patientenseren behandelt.

## 3.6. Quantitative Bestimmung von IgD, $\alpha_2$-Makroglobulin, saures $\alpha_1$-Glykoprotein, Coeruloplasmin, $C_3$ und CRP

Die quantitative Bestimmung der Proteine IgD, $\alpha_2$-Makroglobulin, saures $\alpha_1$-Glykoprotein, Coeruloplasmin, $C_3$ und CRP erfolgte nach der von MANCINI et al. entwickelten Methode der einfachen radialen Immundiffusion

(178, 179) in der Modifikation von AUGENER (16). Es wurden handelsübliche Partigen$^{R}$-Immundiffusionsplatten der BEHRING-Werke$^{+}$ verwendet. Die niedrig konzentrierten Proteine IgD und CRP bestimmten wir mit LC-Partigen$^{R}$-Immundiffusionsplatten.

### 3.6.1. Prinzip der Methode

Das Prinzip der radialen Immundiffusion nach MANCINI beruht auf der Diffusion eines Antigens in eine antikörperhaltige Agarschicht. Das quantitativ zu bestimmende Protein diffundiert als Antigen radial in die Gelschicht und bildet beim Zusammentreffen mit seinem korrespondierenden Antikörper ein ringförmiges Präzipitat, dessen Lage und Größe sich nach beendeter Diffusion nicht mehr ändert. Die Fläche des Präzipitatkreises (gemessen wird nur der Durchmesser) ist der Antigenkonzentration direkt proportional.
Die Berechnung der unbekannten Proteinkonzentration erfolgt dann aus dem Vergleich der, aus dem Durchmesser errechneten Flächenwerte der unbekannten Proben mit den Werten einer Eichserie aus Standardlösungen bekannter Konzentrationen, die gleichzeitig mitgeführt wird.

### 3.6.2. Praktische Durchführung der Immundiffusion

In der gebrauchsfertigen Agargelschicht, die das korrespondierende, monospezifische Antiserum enthält, befinden sich gleichgroße Auftragstellen, in die die verschiedenen Antigenlösungen (Standardlösungen, Kontrollproben und Patientenseren) mit einer HAMILTON$^{R}$-Mikrolitерspritze$^{++}$eingefüllt werden. Nach Beendigung der Diffusionszeit wurde der Durchmesser aller Präzipitatkreise mit einem Meßmikroskop der Fa. LEITZ, Wetzlar abgelesen.

---

+ Behring-Werke AG, Postfach 80 02 80, 6230 Frankfurt/Main
++ HAMILTON Deutschland GmbH, Postfach 110 427, 6100 Darmstadt

3.6.2.1 Notwendige Reagenzien und Laborgeräte

Folgende Reagenzien der Fa. BEHRING wurden benötigt:
- M-Martigen$^R$-Immundiffusionsplatten für die Bestimmung von $C_3$, Coeruloplasmin, saures $\alpha_1$-Glykoprotein und $\alpha_2$ -Makroglobulin.
- LC-Partigen$^R$-Immundiffusionsplatten für CRP- und IgD-Bestimmung.
- Standard-Human-Serum (stabilisiert)
- Protein-Standard-Serum B (Lösungen I, II und III)
- Protein-Standard-Plasma (lyophilisiert)
- IgD-Standard-Serum
- CRP-Standard-Serum
- Kontrollplasma (human für Partigen)

An Laborgeräten wurden gebraucht:
- HAMILTON-Mikroliter-Repitierspritzen mit Dosiervorrichtung für 5 µl und 20 µl
- Nivelliertisch
- Meßmikroskop der Fa. LEITZ, Wetzlar
- Eppendorf-Hütchen (zum Verdünnen) mit Ständer
- Mikroliterpipetten mit Plastikspitzen

Ferner wurde ein Vibrationsmischer, ein kleines Becherglas sowie 0,9 %ige Kochsalz-Lösung und Aqua dest. zum Verdünnen benötigt.

3.6.2.2. Ansetzen der Reagenzien

Herstellen des Protein-Standard-Plasmas

Das lyophilisierte Standard-Plasma wurde durch Zugabe von 0,5 ml destilliertem Wasser rekonstituiert und anschließend gemischt, wobei Schaumbildung durch allzu heftiges Schütteln zu vermeiden war.

Herstellen des Kontroll-Plasmas

Auch zu dem lyophilisierten Kontroll-Plasma wurden 0,5 ml destilliertes Wasser zugegeben und anschließend gemischt. (Schaumbildung vermeiden!)

### 3.6.2.3. Aufstellen der Standardreihe

Zur Berechnung der unbekannten Proteinkonzentration benötigte man den Vergleich der Flächenwerte der unbekannten Probe mit den Werten einer Eichserie, jeweils bestehend aus vier Standard-Serum-Verdünnungen bekannter Konzentrationen. Wesentlich bei der Aufstellung der Bezugskurven war, daß die gewählten Konzentrationen der Referenzseren in einem relativ engen und niedrigen Bereich lagen, da nur für eine kleine Strecke die Beziehung zwischen Konzentration und dem gemessenen Durchmesser als linear angesehen werden kann.
Für die verschiedenen Bestimmungen waren Eichserien aus verschiedenen Standardseren zu erstellen: Stablisiertes 'Standard-Human-Serum' wurde zur Bestimmung von $C_3$ benötigt, rekonstituiertes 'Protein-Standard-Plasma' für Coeruloplasmin, das aus drei Lösungen unterschiedlicher Konzentrationen bestehende 'Protein-Standard-Serum B' war für $\alpha_1$-Glykoprotein- und $\alpha_2$-Makroglobulin-Bestimmung notwendig und die Eichserien für den CRP- und IgD-Test wurde aus der jeweiligen 'CRP- bzw. IgD-Standard'-Lösung erstellt. Im Einzelnen wurden die Standardkurven entsprechend dem weiter unten angeführten Arbeitsschema erstellt (Tab. 5).

### 3.6.2.4. Verdünnung der Patientenproben

Die Konzentration des zu untersuchenden Proteins mußte im Meßbereich der benutzten PARTIGEN$^R$-Immundiffusionsplatten liegen. Dazu mußten die Patientenproben mit physiologischer NaCl-Lösung verdünnt werden (siehe Arbeitsschema). Es wurden jeweils 50 µl Patientenseren mit der, für die Verdünnung notwendigen Menge an Kochsalzlösung in ein Eppendorf-Hütchen pipettiert und gut gemischt.

3.6.2.5. Durchführung der Teste

Für die einzelnen unterschiedlichen quantitativen Proteinbestimmungen nach der Immundiffusionsmethode sind die testspezifischen Einzelheiten dem Arbeitsschema (Tab. 5) zu entnehmen. Es war folgendermaßen vorzugehen:

a) Vorbereitung der Platte:
Nachdem die Kunststoffdose ausgepackt worden war, mußte die geöffnete Platte ca. 5 Minuten bei Raumtemperatur stehengelassen werden, damit eventuell in die Auftragsstellen eingedrungenes Wasser verdunsten konnte.

b) Herstellen der Patientenverdünnungen:
Die Patientenseren wurden entsprechend dem Arbeitsschema und wie unter 3.6.2.7. beschrieben verdünnt.

c) Herstellen der Eichkurve:
Gemäß dem Arbeitsprotokoll wurde die Eichkurve aus den Verdünnungen 1 : 1, 1 : 2, 1 : 4 und 1 : 6 bzw. 1 : 8 der jeweiligen Standardlösung erstellt oder ergab sich aus den drei Stammlösungen des 'Protein-Standard-Serums B'.

d) Beimpfen der Platten:
Zum Einfüllen der exakt dosierten Volumina verwendeten wir die HAMILTON$^{R}$-Mikroliterpipetten (5 µl, 20 µl). Beim Dosieren mußte darauf geachtet werden, daß die Volumina ohne Luftblasen aufgezogen wurden. Beim Beimpfen der Platten war ferner darauf zu achten, daß die Nadelspitze exakt, ohne Verletzen des Agars, in die Auftragstellen gesetzt wurde. Nach jedem Impfvorgang mußte die Spritze mehrmals mit physiologischer Kochsalzlösung (aus einem Bechergläschen) zum Spülen aufgezogen werden.

In die Auftragstellen 1 bis 4 der ersten Platte jeder Bestimmung wurden die Standardlösungsverdünnungen zur Erstellung der Eichkurven pipettiert. Die Patientenseren wurden dann entsprechend dem Ver-

Tabelle 5:

ARBEITSSCHEMA FÜR DIE RADIALE IMMUNDIFFUSION N.MANCINI :

| TEST | EICHKURVE | | | | | VERDÜNNUNG | | VOLUMINA | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Standard - Lösung | Std.I | Std.II | Std.III | Std.IV | Kontroll-plsma | Pat.-Serum | Std. | Pat.-Serum |
| C`3 | Std.-Human-Serum | unv. | 1:2 | 1:4 | 1:8 | 1:3 | 1:3 | 5 /ul | 5 /ul |
| Coeruloplasmin | Prot.-Std.-Plasma | unv. | 1:2 | 1:4 | 1:6 | 1:3 | 1:2 | 5 /ul | 5 /ul |
| $\alpha_1$-Glykoprotein | Prot.-Std.-Serum B | Lsg.I unv. | Lsg.II unv. | Lsg.III unv. | Lsg.I 1:2 | 1:2 | 1:2 | 5 /ul | 5 /ul |
| $\alpha_2$-Makroglob. | Prot.-Std.-Serum B | Lsg.I unv. | Lsg.II unv. | Lsg.III unv. | Lsg.I 1:2 | 1:3 | 1:3 | 5 /ul | 5 /ul |
| CRP | CRP-Std. | unv. | 1:2 | 1:4 | 1:8 | - | unv. | 2o /ul | 2o /ul |
| Ig D | Ig D-Std. | unv. | 1:2 | 1:4 | 1:6 | - | unv. | 2o /ul | 2o /ul |

suchsprotokoll in die Auftragstellen eingebracht.

c) Inkubation:
LC-PARTIGEN$^{R}$-Platten für die IgD- und CRP-Bestimmung bleiben nach dem Beschicken zunächst ohne Verschluß mit dem Kunststoffdeckel etwa 10 - 20 Minuten offen stehen. Alle Platten bleiben bei Zimmertemperatur auf einem Nivelliertisch verschlossen für 2 - 3 Tage stehen. Während dieser Zeit bildeten sich die Präzipitatringe aus.

### 3.6.3. Auswertung des Tests

#### 3.6.3.1. Messung der Präzipitate

Zur Ausmessung der Immunpräzipitate benutzten wir ein Meßmikroskop der Fa. LEITZ, Wetzlar (162, 163). Die Eichgerade wurde aus den Werten der Präzipitationsflächen ($F_p$) der vier Standard-Serum-Verdünnungen bekannter Konzentrationen aufgestellt, die wir aus drei Meßwerten des Präzipitationsring-Durchmessers mit Hilfe des Meßkomperators mit Dunkelfeldeinrichtung ermittelten. Hierzu wurden die Teilstrecken a, b und c (s. Abb. 12) gemessen und in ein Auswerteformular eingetragen. Ebenso wurden die Präzipitate der Patientenseren gemessen. In das Auswerteformular wurden anschließend noch die Standardkonzentrationen, die Patientenserenverdünnung und die Chargennummer der Platte eingetragen.

#### 3.6.3.2. Berechnung mit dem Computer

Aus den Teildurchmessern der vier Standardpräzipitate wird pro Präzipitat ein Flächenwert ($F_p$) gebildet und zusammen mit den zugehörigen Standardkonzentrationswerten zur Berechnung der Regressionsgleichung A

(Ordinatenabschnitt) und B (Steigung) herangezogen (Abb. 12). Als Maß der Genauigkeit, mit der die zur Auswertung verwendeten Standardpunkte und die Regressionsgerade streuen, beurteilten wir die Höhe des Korrelationskoeffizienten r, der mindestens einen Wert von 0,95, besser 0,98 und mehr haben sollte, sowie den Grad der Konzentrationsabweichung des Standardwertes des nicht an die Regressionsgerade angepaßten Flächenwertes.

Korrelationskoeffizient

$$r = \frac{\Sigma x y - N\bar{x}\bar{y}}{\sqrt{(\Sigma x^2 - N\bar{x}^2)(\Sigma y^2 - N\bar{y}^2)}}$$

$$-1 \leqq r \leqq 1$$

Standardgerade (lin. Regressionsgerade)

$y = A + Bx$ (y: Präzip. Fläche in $mm^2$, x: Konzentr. in mg %)

$A = \bar{y} - B\bar{x}$

$$B = \frac{\Sigma xy - N\bar{x}\bar{y}}{\Sigma x^2 - N\bar{x}^2}$$

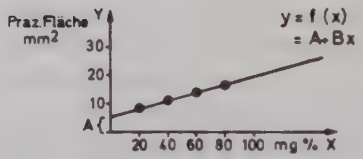
$$\underset{\text{Konz.}}{x} = -\frac{A}{B} + \frac{1}{B}\underset{\text{Fläche}}{y}$$

$F = \pi r^2 = \frac{\pi}{4} d^2$

d: innerer Durchmesser
D: äusserer Durchmesser
Fp: terminale Präzipitatsfläche

$F_p = F_{pD} - F_{pd}$

$= \frac{\pi}{4}(D^2 - d^2)$




$d = b - a \quad D = c$

$$F_p = \left[\frac{\pi}{4} c^2 - (b-a)^2\right]$$

$$\bar{F_p} = \frac{Fp_1 + Fp_2}{2} = \frac{\sum_{i=1}^{n} Fpi}{N}$$

Abb. 12: Quantitative immunologische Proteinbestimmung nach der einfachen radialen Immundiffusion. Methode nach MANCINI.

Je größer der Wert r ist, desto geringer ist die Abweichung vom erwarteten Konzentrationswert. Die genannten Berechnungen wurden mit einem von uns entwickelten Programm auf einem Tischcomputer der Fa. BORROUGHS C 7200 durchgeführt. Dabei werden die ermittelten Kennwerte der Regressionsgleichung A und B zur Berechnung von Ordinatenbeispielen (Patientenseren mit unbekannter Proteinkonzentration) gespeichert. Für jede beliebige Präzipitatfläche eines Patientenserums kann dann die Konzentration direkt berechnet, mit dem Verdünnungsfaktor multipliziert und ausgedruckt werden.

### 3.6.4. Qualitätskontrolle der radialen Immundiffusion

Um die laufende Qualitätskontrolle der Teste zu garantieren, wurde pro Platte mindestens eine Probe des rekonstituierten Kontrollplasmas der Fa. BEHRING mit bekannter Konzentration mitgeführt. Einzelheiten über die Kontrollproben wurden dem Arbeitsschema entnommen.

## 3.7. Statistische Berechnung

Sämtliche statistische Berechnungen (233 ) wurden auf dem Rechnersystem "Wang+ 2200 B" mit eigenen Programmen durchgeführt. Als Kennwerte der einzelnen Stichproben wurde das arithmetische Mittel (MW), die Standardabweichung (S), der Variationskoeffizient (VK), der mittlere prozentuale Fehler des Mittelwertes ($s_x$), der mittlere prozentuale Fehler und der Median bereichnet. Zur statistischen Testung von Stichproben einzelner Konzentrationswerte wurde der t-Test - unter Berücksichtigung seiner Variationen verwandt, wenn die Voraussetzung dieser Teste (Normalverteilung, zufällige Auswahl und Unabhängigkeit) gegeben waren. Sonst kam der verteilungsfreie U-Test von WILCOXON, MANN und WHITNEY zur Anwendung.

Zur Berechnung von Korrelationen wurde aus einer Stichprobe von Wertepaaren die lineare Regressionsgerade nach der Methode der kleinsten Abweichungsquadrate mit dem zugehörigen Korrelationskoeffizienten (r (abs)) und der Streuung $s_{x \cdot y}$ berechnet.

Die statistischen Berechnungen der Serumkonzentrationen wurden nach Einteilung des Patientenkollektivs in Abhängigkeit von Therapie, Stadium, Histologie und klinischem Verlauf durchgeführt.

---

+ WANG-Deutschland GmbH, Lyonerstr. 36 - 38, 6000 Frankfurt 71

## 4. PATIENTENKOLLEKTIV

68 Patienten mit Morbus Hodgkin im Alter zwischen 14 und 76 Jahren (30 Frauen und 38 Männer) und 17 Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie (CLL) im Alter zwischen 38 und 78 Jahren (10 Frauen und 7 Männer) wurden untersucht (Abb. 13). Die Patienten wurden im Zeitraum von 1979 bis 1982 in der III. Medizinischen Klinik der Universität München im Klinikum Großhadern stationär oder/und ambulant behandelt. Daneben wurden bei 20 Patienten mit M. Hodgkin (9 Frauen und 11 Männer) und 9 Patienten mit CLL (6 Frauen und 3 Münner) Verlaufsbeobachtungen zwischen 5 Tagen und 21 Monaten durchgeführt, so daß insgesamt 128 Plasmaproben hinsichtlich der Konzentrationen an Immunglobulinen, $ß_2m$, Ferritin, Transferrin und der "Akuten-Phasen-Proteine" untersucht wurden.
27 Patienten mit M. Hodgkin und 4 mit CLL waren zum Beginn der Untersuchung unbehandelt, die restlichen Fälle waren unterschiedlich therapiert.
Die Einteilung der Patienten mit Lymphogranulomatose erfolgte in 4 Ausbreitungsstadien entsprechend den Vorschlägen der ANN-ARBOR-Konferenz ( 46 ) (Tab. 6), die histologische Einteilung in 4 Typen nach LUKES (175 ) (Tab. 7) entsprechend den Vereinbarungen von RYE. Die klinische Verlaufsbeurteilung wurde entsprechend der Tab. 8 vorgenommen. Die genaue Aufteilung des Patientenkollektivs in Abhängigkeit von Therapie, Stadium, Histologie und Verlauf ist der Tab. 9 zu entnehmen.

Die Sicherung der Diagnose und der Stadieneinteilung erfolgte durch die Histologie der Lymphknoten bzw. befallener Organe, Knochenmarksaspiration und -biopsie, Skelettszintigramm, Lymphographie, Laparoskopie, Laparotomie und/oder abdominelle und thorakale Computertomographie.

Die Zahl der Patienten, die für die einzelnen Untersuchungen zur Verfügung standen, Alters- und Geschlechtsverteilung, ihre genaue Diagnose einschließlich Verlaufsbeurteilung und wichtige klinische Daten gehen aus den Tabellen 26 bis 35 (s. Anhang) hervor.

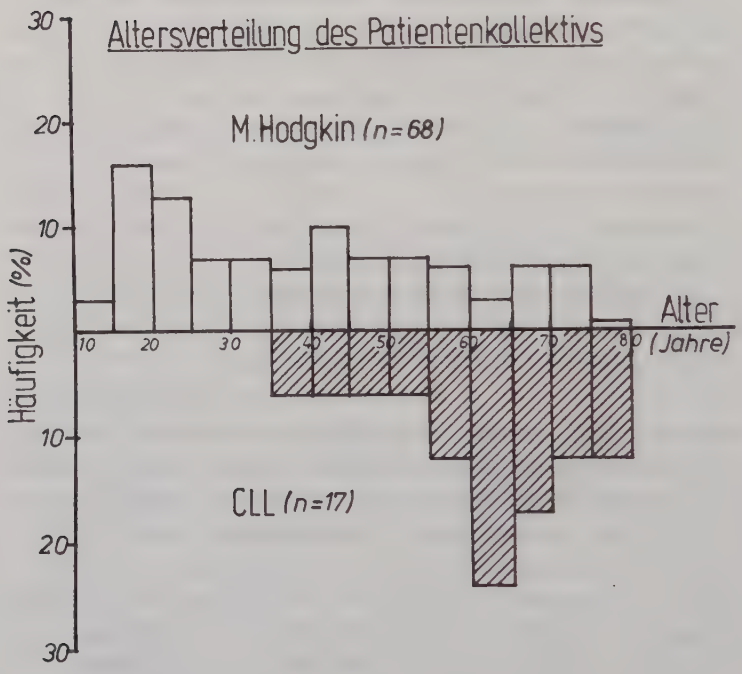



Abb. 13: Altersverteilung des Patientenkollektivs.

| STADIUM | EINTEILUNGSKRITERIEN |
|---|---|
| Stadium I | Befall einer einzigen Lymphknotenregion (I) oder einer einzelnen extralymphatischen Region ($I_E$) |
| Stadium II | Befall von 2 ($II_2$) oder mehr ($II_{(n)}$) Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells oder lokalisierter Befall extralymphatischer Regionen (Organe), von einer oder mehreren Lymphknotenregionen ausgehend auf der gleichen Seite des Zwerchfells ($II_E$). |
| Stadium III | Befall von Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III) und (oder) Befall extralymphatischer Regionen, von benachbarten Lymphknoten ausgehend = $III_E$, Milzbefall = $III_S$ |
| Stadium IV | Disseminierter Befall (fast immer viszeraler Organe) mit und ohne Befall benachbarter Lymphknotenregionen. |

Tabelle 6: Stadieneinteilung der Lymphogranulomatose entsprechend der ANN-ARBOR-Konferenz, 1971.

| Histologischer Typ | HISTOLOGISCHES BILD |
|---|---|
| Lymphozytenreich | Überwiegen der Lymphozyten |
| Nodulär sklerosierend | Knotige Sklerosierung (Kollagen) |
| Mischtyp | buntes Bild mit mäßiger Fibrose |
| Lymphozytenarm | wenig Lymphozyten, reichlich Hodgkin- oder Sternberg-Zellen. |

Tabelle 7: Histologische Klassifikation der Lymphogranulomatose nach LUKES.

| VERLAUF | Abk. | BEURTEILUNGSKRITERIEN |
|---|---|---|
| Vollremission | VR | Verschwinden sämtlicher Krankheitserscheinungen und Fortbestehen dieses Zustandes über mindestens 3 Monate nach Abschluß der Behandlung |
| Teilremission | TR | Rückgang der Tumoren um mindestens 50% der Ausgangsgröße;Wiederauftreten von Krankheitszeichen innerhalb von 3 Monaten nach Ende der Chemotherapie;positive histologische Befunde bei der postprimären Laparotomie trotz vorheriger klinischer Symptomenfreiheit. |
| unverändert | unv | Rückgang der Tumoren um weniger als 50% der Ausgangsgröße bei fortbestehender B- Symptomatik |
| Rezidiv | Rez | Nach mindestens dreimonatiger Vollremission Wiederauftreten von Krankheitserscheinungen |
| Progression | PRO | Keine wesentliche Beeinflussung der Krankheit oder nach kurzfristiger Besserung Wiederauftreten der Krankheitsaktivität noch unter der Chemotherapie. |

Tabelle 8: Klinische Verlaufsbeurteilung mit Erfolgskriterien (160).

## PATIENTENKOLLEKTIV

| | Gesamt | Unbehandelt | Behandelt |
|---|---|---|---|
| M.HODGKIN | 68 | 27 | 41 |
| CLL | 17 | 4 | 13 |

| Ausbreitung | Stadium I | Stadium II | Stadium III | Stadium IV |
|---|---|---|---|---|
| Gesamt | 7 | 17 | 23 | 21 |
| Unbehandelt | 4 | 8 | 11 | 4 |
| Behandelt | 3 | 8 | 13 | 17 |

| Histologie | Lymphozy-tenreich | Nodulär-skleros. | Mischtyp | Lymphozy-tenarm |
|---|---|---|---|---|
| Gesamt | 7 | 25 | 29 | 7 |
| Unbehandelt | 3 | 7 | 15 | 2 |
| Behandelt | 4 | 18 | 14 | 5 |

| Verlauf | Voll-remission | Teil-remission | unver-ändert | Rezidiv | Progres-sion |
|---|---|---|---|---|---|
| Gesamt | 16 | 9 | 10 | 9 | 27 |

Tabelle 9: Einteilung des Patientenkollektivs.

# 5. E R G E B N I S S E

## 5.1. Die Immunglobuline G, A und M

### 5.1.1. Befunde bei Normalpersonen

Als Immunglobulin-Referenzbereich für IgG, IgA und IgM, die dieser Arbeit zum Vergleich zugrunde liegen, wurden die von BAUER (20) in unserem Laboratorium ermittelten Normalwerte (Tab. 10) herangezogen:

| Protein | N | $\bar{x}$(g/l) | s(g/l) |
|---|---|---|---|
| Ig G | 25 | 11,19 | 2,00 |
| Ig A | 26 | 1,86 | 0,69 |
| Ig M | 26 | 1,38 | 0,40 |

Tabelle 10: Immunglobulin-Referenzbereiche.

### 5.1.2. Immunglobulin-Konzentrationen bei Patienten mit M. Hodgkin gegenüber der Norm

Unbehandelte Hodgkin-Patienten zeigten gegenüber der Norm signifikant erhöhte IgG- ($p < 0,005$), IgA- ($p < 0,001$) und IgM- ($p < 0,005$) - Serumkonzentrationen (Abb. 14, 15, 16, 17).

Die IgG-Konzentration von 63 % der Patienten mit unbehandeltem M. Hodgkin lagen über der oberen Normgrenze von 13,2 g/l und 11 % unter der unteren Grenze von 9,2 g/l (Abb. 15). 51,8 % der IgA-Konzentrationen waren über und 3,7 % unter dem Normalbereich von 1,17 - 2,25 g/l (Abb. 15), während 48,1 % der IgM-Serumkonzentrationen

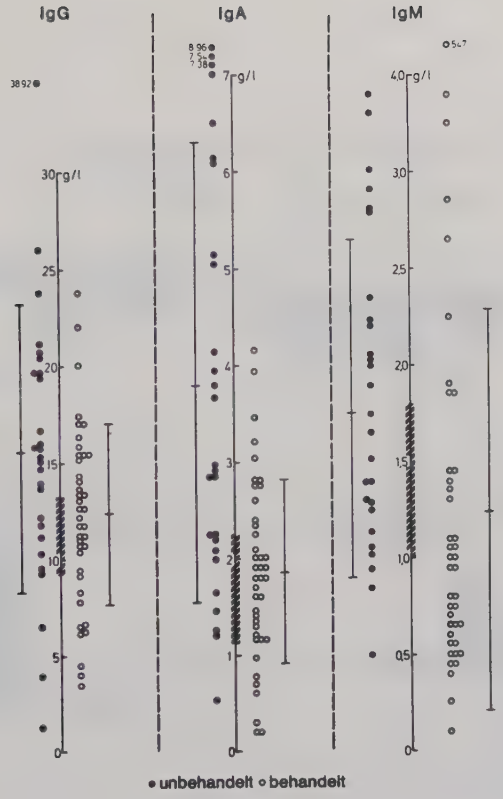



Abb. 14: Immunglobulin-Einzelwerte bei 68 Patienten mit M. Hodgkin.

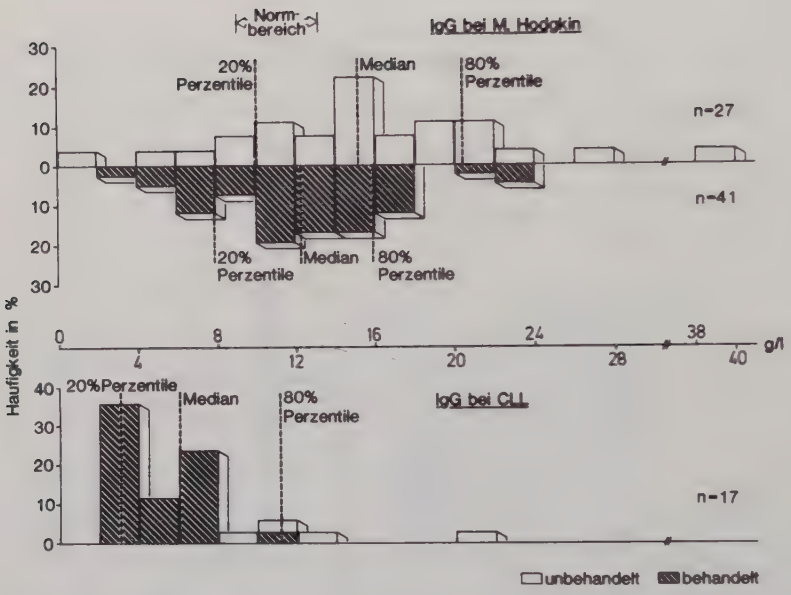



Abb. 15: Verteilung der IgG-Konzentrationen bei Patienten mit M. Hodgkin bzw. CLL.

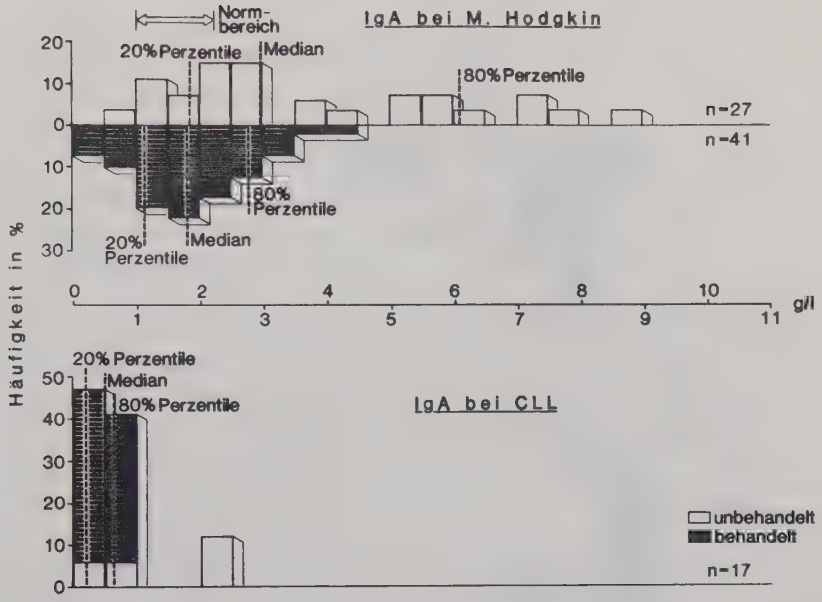



Abb. 16: Verteilung der IgA-Konzentrationen bei Patienten mit M. Hodgkin bzw. CLL.

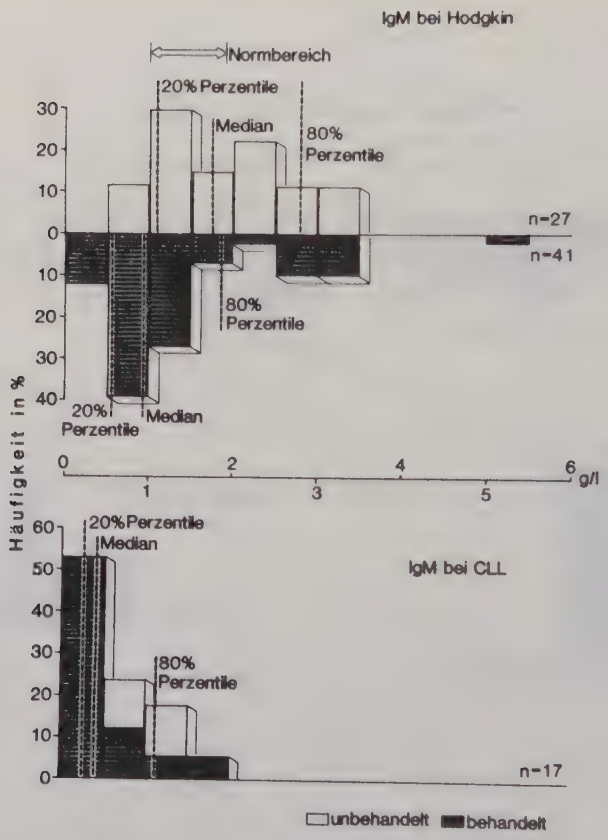



Abb. 17: Verteilung der IgM-Konzentrationen bei Patienten mit M. Hodgkin bzw. CLL.

über und 11,1 % unter dem Normbereich von 1,0 - 1,9 g/l lagen (Abb. 17).
Die Konzentrationen für die Immunglobuline G, A und M der therapierten Fälle waren gegenüber den Werten unbehandelter Patienten niedriger (signifikant für IgG und IgA ($p < 0,005$). Gegenüber der Norm war jedoch nur das IgG signifikant erniedrigt (Tab. 12).
Die Anzahl der Patienten, die über dem Normbereich lagen, fiel von IgG mit 18 Patienten (= 43,9 %) über IgA mit 12 Patienten (= 29,3 %) zu IgM mit 9 Patienten (= 22 % der Fälle). Umgekehrt stieg die Zahl der Patienten, deren Immunglobulin-Konzentrationen unter dem Normbereich lagen, von IgG mit 9 Fällen (= 22 %) über IgA mit 10 Patienten (= 24,4 %) zu IgM mit 21 Fällen (= 51,2 %) (Abb. 15, 16, 17). Daraus zeigt sich, daß die IgM-Werte durch die Therapie am stärksten beeinflußt werden. Die Untersuchung des Verhaltens von IgM zur absoluten Zahl peripherer Lymphozyten ergab beim Gesamtkollektiv aller Hodgkin-Patienten und bei behandelten Fällen keine Korrelation (Korr. Koeff. = 0,248 bzw. 0,104), bei unbehandelten Patienten eine leichte Beziehung mit $r = 0,484$.
Insgesamt besteht eine leichte Korrelation zwischen IgG und IgA ($r = 0,5759$) (Abb. 18), IgA und IgM ($r = 0,4955$) (Abb. 19) sowie zwischen IgM und IgG ($r = 0,5759$) (Abb. 20).

### 5.1.3. Immunglobuline G, A und M und klinische Stadien

Die einzelnen klinischen Stadien zeigten hinsichtlich der Serumkonzentrationen von IgG, IgA und IgM bei unbehandelten Fällen im Stadium II eine signifikante Erhöhung ($p < 0,005$ bzw. $p < 0,025$) gegenüber der Norm (Tab. 12). Im klinischen Stadium III zeigte IgA ($p < 0,005$) signifikant, IgG und IgM stark erhöhte Werte gegenüber der Norm (Tab. 11, 12). Die Immunglobulinkonzentrationen

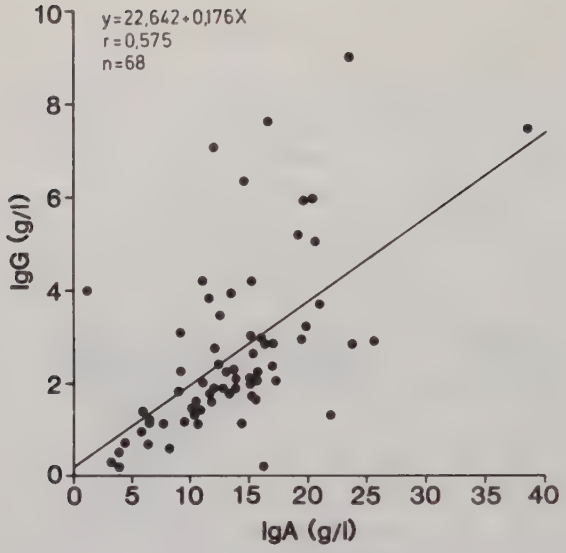



Abb. 18: Korrelation zwischen IgG und IgA bei M. Hodgkin.

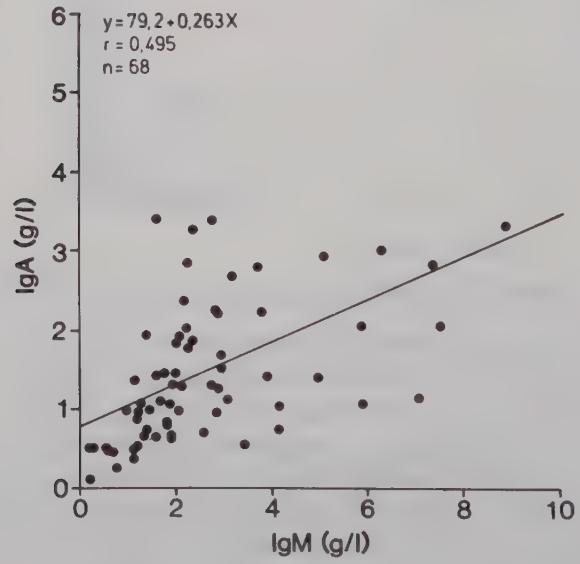



Abb. 19: Korrelation zwischen IgA und IgM bei M. Hodgkin.

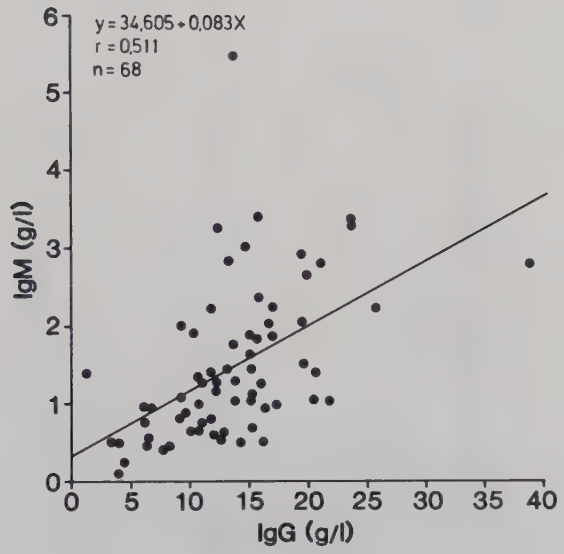



Abb. 20: Korrelation zwischen IgG und IgM bei Morbus Hodgkin.

| | | | N | Ig G x̄(g/l) | Ig G s | Ig G >1s(%) | Ig G <1s(%) | Ig A x̄(g/l) | Ig A s | Ig A >1s(%) | Ig A <1s(%) | Ig M x̄(g/l) | Ig M s | Ig M >1s(%) | Ig M <1s(%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| NK | | | 26 | 11,19 | 2,00 | - | - | 1,86 | 0,69 | - | - | 1,38 | 0,40 | - | - |
| STADIUM | Σ | u | 27 | 15,73 | 7,41 | 63 | 11 | 3,83 | 2,26 | 52 | 4 | 1,38 | 0,40 | 48 | 11 |
| | | b | 41 | 12,38 | 4,66 | 44 | 222 | 1,87 | 0,95 | 29 | 24 | 1,25 | 1,04 | 22 | 51 |
| | I+II | u | 4+8 | 15,12 | 3,86 | 66 | 0 | 4,34 | 2,20 | 67 | 0 | 1,97 | 0,69 | 58 | 0 |
| | | b | 3+8 | 12,74 | 2,76 | 36 | 0 | 2,38 | 0,83 | 45 | 0 | 1,10 | 0,45 | 18 | 45 |
| | III | u | 11 | 14,32 | 7,32 | 75 | 28 | 3,44 | 2,26 | 64 | 9 | 1,76 | 0,93 | 36 | 18 |
| | | b | 13 | 14,25 | 1,06 | 50 | 15 | 1,92 | 5,46 | 62 | 15 | 1,71 | 1,51 | 31 | 38 |
| | IV | u | 4 | 21,42 | 16,31 | 5o | 5o | 3,37 | 2,76 | 5o | 0 | 1,80 | 0,89 | 50 | 25 |
| | | b | 17 | 10,78 | 0,87 | 29 | 41 | 1,56 | 4,62 | 12 | 41 | 0,99 | 0,78 | 12 | 65 |
| HISTOLOGIE | LR | u | 3 | 14,11 | 3,30 | 67 | 0 | 3,99 | 3,17 | 67 | 0 | 1,86 | 0,20 | 67 | 0 |
| | | b | 4 | 14,92 | 5,54 | 50 | 0 | 1,30 | 0,78 | 0 | 25 | 0,74 | 0,24 | 0 | 100 |
| | NS | u | 7 | 12,84 | 8,21 | 57 | 29 | 3,61 | 2,65 | 28 | 14 | 1,89 | 0,95 | 43 | 14 |
| | | b | 18 | 12,68 | 3,76 | 44 | 11 | 1,94 | 0,89 | 39 | 18 | 1,50 | 1,28 | 28 | 38 |
| | MT | u | 15 | 16,73 | 7,63 | 66 | 7 | 3,94 | 2,22 | 60 | 0 | 1,87 | 0,85 | 47 | 13 |
| | | b | 14 | 12,61 | 5,48 | 50 | 29 | 1,99 | 0,86 | 29 | 21 | 1,18 | 0,78 | 21 | 50 |
| | LA | u | 2 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | | b | 5 | 1,69 | 1,53 | 20 | 60 | 8,80 | 3,54 | 20 | 6o | 0,95 | 1,08 | 20 | 80 |
| VERLAUF | VR | b | 16 | 11,6o | 3,18 | 25 | 19 | 1,69 | 0,46 | 6 | 25 | 1,12 | 0,61 | 19 | 50 |
| | TR | b | 9 | 12,60 | 1,41 | 44 | 0 | 2,24 | 0,84 | 33 | 0 | 1,66 | 0,86 | 33 | 11 |
| | unv. | b | 10 | 13,83 | 5,82 | 70 | 20 | 1,87 | 1,05 | 50 | 30 | 1,60 | 1,62 | 30 | 50 |
| | Rez. | b | 9 | 12,49 | 4,26 | 56 | 22 | 1,93 | 0,69 | 22 | 11 | 1,09 | 0,66 | 56 | 11 |
| | Pro. | b | 27 | 8,81 | 6,66 | 15 | 66 | 1,08 | 1,05 | 15 | 70 | 0,59 | 0,50 | 4 | 85 |
| CLL | Σ | | 17 | 7,19 | 4,97 | 12 | 70 | 0,63 | 0,62 | 0 | 88 | 0,64 | 0,47 | 0 | 82 |
| | | u | 4 | 14,00 | 4,89 | 50 | 0 | 1,32 | 1,01 | 0 | 50 | 0,97 | 0,26 | 0 | 50 |
| | | b | 13 | 5,1 | 2,61 | 0 | 92 | 0,41 | 0,19 | 0 | 100 | 0,53 | 0,47 | 0 | 84 |

Tab. 11: Mittelwert ($\bar{x}$), Streuung (s) und Anzahl der Immunglobulin-Werte über und unter der 1s-Grenze des Normalkollektivs (in % des Gesamtkollektivs) bei M. Hodgkin und CLL in Abhängigkeit von der Ausbreitung, der Histologie und des klinischen Verlaufes. (Abkürzungen siehe "Zeichenerklärung")

| | | Th | N | Ig G | Ig A | Ig M |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Σ | | u | 27 | ↑0,005 | ↑0,001 | ↑ 0,005 |
| | | b | 41 | ↓ 0,1 | n.s. | n.s. |
| STADIUM | I | u | 4 | n.s. | n.s. | n.s. |
| | | b | 3 | n.s. | n.s. | n.s. |
| | II | u | 8 | ↑0,005 | ↑0,005 | ↑0,025 |
| | | b | 8 | ↑0,05 | ↑ 0,1 | n.s. |
| | III | u | 11 | ↑ 0,1 | ↑0,025 | n.s. |
| | | b | 13 | ↑0,05 | n.s. | n.s. |
| | IV | u | 4 | n.s. | n.s. | n.s. |
| | | b | 17 | n.s. | n.s. | n.s. |
| HISTOLOGIE | LR | u | 3 | — | — | — |
| | | b | 4 | — | — | — |
| | NS | u | 7 | n.s. | ↑ 0,1 | n.s. |
| | | b | 18 | ↑ 0,1 | n.s. | n.s. |
| | MT | u | 15 | ↑0,01 | ↑0,025 | n.s. |
| | | b | 14 | n.s. | n.s. | n.s. |
| | LA | u | 2 | — | — | — |
| | | b | 5 | n.s. | n.s. | n.s. |
| VERLAUF | VR | b | 16 | n.s. | n.s. | n.s. |
| | TR | b | 9 | n.s. | n.s. | n.s. |
| | unv. | b | 10 | n.s. | n.s. | n.s. |
| | Rez. | b | 9 | n.s. | n.s. | n.s. |
| | PRO | b | 27 | n.s. | n.s. | n.s. |
| CLL | | | 17 | n.s. | ↓0,005 | n.s. |
| | | u | 4 | n.s. | n.s. | n.s. |
| | | b | 13 | n.s.. | ↓0,005 | n.s. |

Tabelle 12: Statistische Testergebnisse zwischen Normalkollektiv und Patientenkollektiv hinsichtlich der Immunglobuline G, A und M. (n.s. = nicht signifikant, ↑bzw.↓ = erhöht bzw. erniedrigt gegenüber Normalkollektiv; weitere Abk. siehe "Zeichenerklärung")

nehmen jedoch mit zunehmendem Ausbreitungsstadium ab. Lagen im Stadium II 75 % der IgG- und IgA-Werte und 63 % der IgM-Konzentrationen unbehandelter Patienten über dem oberen Normbereich, so waren es im Stadium III bei IgG nur noch 72 %, bei IgA 64 % und bei IgM 36 % der Fälle. Auch der Vergleich der Serumkonzentrationen von IgA und IgM zeigte eine signifikante Erhöhung der Werte des Stadiums II gegenüber dem klinischen Stadium III. Über Stadium I und IV lassen sich beim unbehandelten Kollektiv wegen zu geringer Fallzahlen keine Aussagen machen.
Im Vergleich zu den unbehandelten Patienten zeigten behandelte Fälle in den einzelnen Stadien ebenso wie im Gesamtkollektiv eine Abnahme der Immunglobulinkonzentrationen, die für IgG im Stadium I ($p < 0,05$), für IgA im Stadium II ($p < 0,01$) und III ($p < 0,05$) und für IgM-Werte signifikant ist (Tab. 12). Die IgG-Werte von Patienten im klinischen Stadium II und III waren trotz Therapie signifikant über der Norm erhöht, während sich für IgA und IgM kein signifikanter Unterschied nachweisen ließ (Tab. 12).
Berücksichtigt man die prozentuale Häufung der Immunglobuline, die von der 1 s-Grenze der Norm abweichen (Tab. 11), so wird auch hier die abnehmende Tendenz der Immunglobulinkonzentrationen mit zunehmender Ausbreitung deutlich (Tab. 11). Die Abnahme ist für IgG bzw. IgM im klinischen Stadium IV gegenüber Stadium III signifikant ($p < 0,05$ bzw. $< 0,1$).

### 5.1.4. Immunglobuline G, A und M und histologische Typen

Die Immunglobulin-Konzentrationen der lymphozytenreichen Hodgkin-Fälle lassen sich wegen niedriger Fallzahlen (3 unbehandelt, 4 behandelte Fälle) nicht beurteilen.

Bei der "nodulär sklerosierenden" Form lassen sich erhöhte Immunglobulinkonzentrationen feststellen. So lagen bei IgG 57 % über bzw. 29 % unter, bei IgA 28 % über bzw. 14 % unter und bei IgM 43 % über bzw. 14 % unter dem 1 s-Bereich der Norm (Tab. 11). Signifikanzen ließen sich mit hoher Irrtumswahrscheinlichkeit von 10 % nur für IgA und IgM-Werte feststellen (Tab. 12). Bei der behandelten Gruppe dieses histologischen Typs lagen nur die IgA-Konzentrationen signifikant unter denen der unbehandelten Gruppe ($p < 0,1$).
In der Gruppe "Mischtyp" waren die IgG- und IgA-Werte unbehandelter Patienten signifikant über die Norm erhöht (Tab. 12). In der behandelten Gruppe lagen die Immunglobulinkonzentrationen deutlich niedriger.
Die Unterschiede sind für IgG und IgM schwach, sowie für IgA mit $p < 0,005$ hoch signifikant. Eine signifikante Erniedrigung gegenüber der Norm konnte aber nicht festgestellt werden (Tab. 12).
Bei dem "lymphozytenarmen Typ" fanden sich die niedrigsten Immunglobulinwerte. Signifikante Unterschiede ließen sich aber nur für IgG gegenüber allen anderen histologeischen Typen feststellen ($0,05 < p < 0,1$). Signifikante Unterschiede zur Norm lagen hier jedoch nicht vor (Tab. 12).
Aus der Tabelle der Immunglobulin-Einzelwerte, die über bzw. unter der 1 s-Grenze der Norm liegen (Tab. 11), läßt sich zusammenfassend feststellen, daß die Immunglobulinkonzentrationen lymphozytenreicher Fälle über noduläre Sklerose und Mischtyp zu lymphozytenarmen Fällen abnehmen.

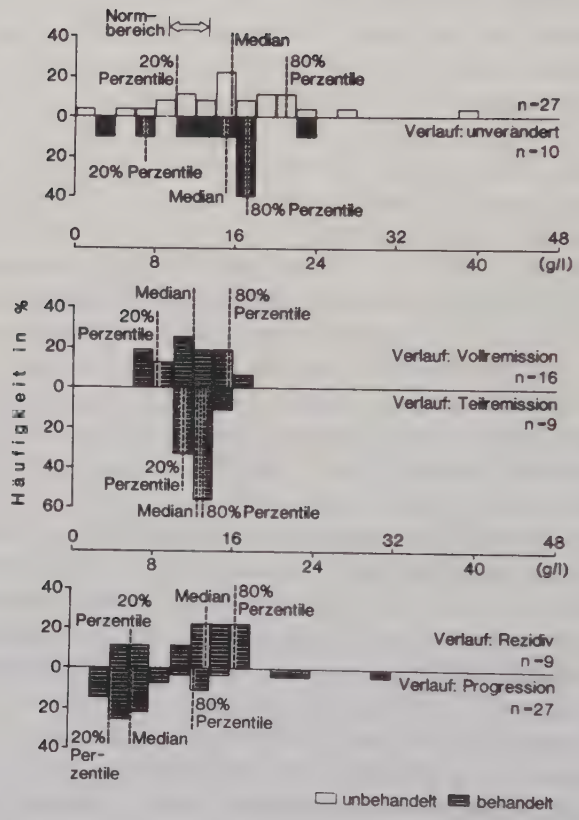



Abb. 21: IgG bei M. Hodgkin und klinischer Verlauf.

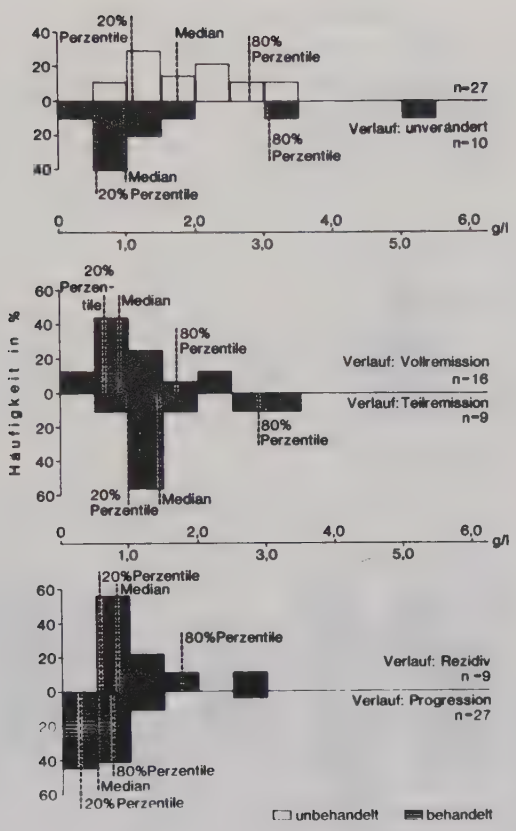



Abb. 22: IgA bei M. Hodgkin und klinischer Verlauf.

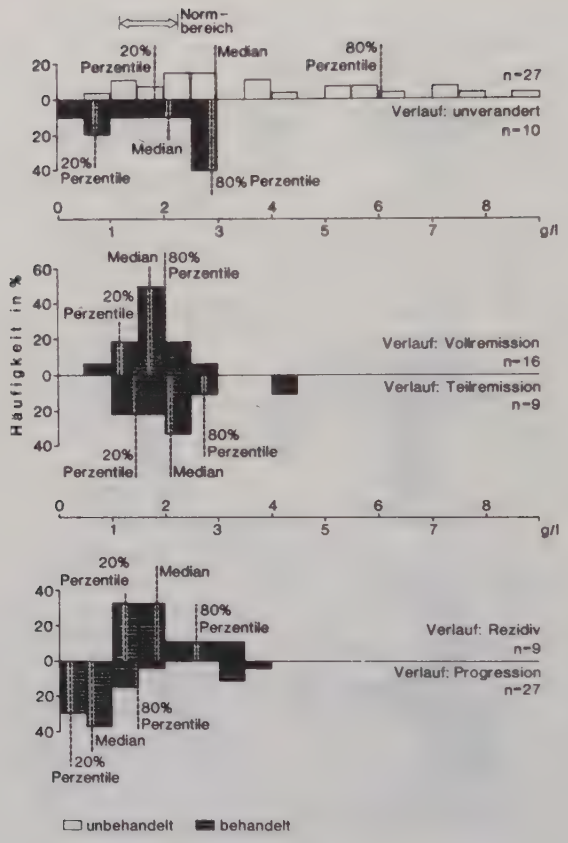



Abb. 23: IgM bei M. Hodgkin und klinischer Verlauf.

5.1.5. Immunglobuline G, A und M und klinischer Verlauf (Abb. 21, 22, 23, 24)

Patienten mit der Verlaufsbeurteilung "Vollremission", "Teilremission", "unverändertem Verlauf", "Rezidiv" und "Progression" zeigten ebenso wie das Kollektiv behandelter Patienten gegenüber der Norm keinen signifikanten Unterschied (Tab. 12). Die Häufigkeit der Immunglobulinwerte unter dem 1 s-Bereich nimmt jedoch bei Patienten mit "rezidivierendem" und "progredientem" Verlauf zu (Abb. 24). Patienten mit "progredientem" Verlauf zeigten im Vergleich zu den anderen Gruppen signifikant erniedrigte Immunglobulinwerte ($p < 0{,}005$ bei "Voll-" und "Teil-"Remission, $p < 0{,}05$ bei Stadium "unverändert" und "Rezidiv"). Ferner lagen die IgA-Werte signifikant unter denen der Gruppe "Vollremission".

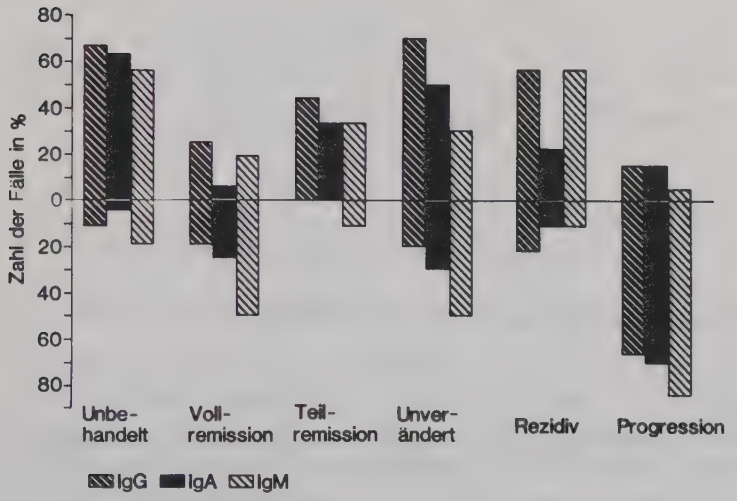



Abb. 24: Prozentuale Häufigkeit der Immunglobulinwerte bei Patienten mit M. Hodgkin über und unter der 1 s-Grenze des Normalkollektivs.

### 5.1.6. Immunglobuline G, A und M bei CLL

Gegenüber der Norm waren die Immunglobulinkonzentrationen der Patienten mit CLL erniedrigt (Tab. 12). Zwischen behandelten und unbehandelten Patienten bestand hinsichtlich der Immunglobulinkonzentrationsverteilung kein Unterschied. 62 % der IgM-Werte lagen unter dem 1 s-Bereich des Normalkollektivs. Die Verminderung ist für IgA signifikant ($p < 0{,}005$) (Tab. 12). Im Vergleich mit den Hodgkin-Patienten waren die Immunglobuline A und M von Patienten mit CLL signifikant niedriger ($0{,}001 < p < 0{,}005$) (Abb. 15, 16, 17).

Gegenüber den nicht behandlungsbedürftigen Fällen und gegenüber der Norm zeigten die Patienten mit progredientem Verlauf signifikant niedrigere Werte (für IgG $p < 0{,}005$, für IgA $p < 0{,}1$, für IgM $p < 0{,}01$). Bei diesen lagen die IgA- und IgM-Werte hochsignifikant unter der Norm (Tab. 12).
Patienten, die unter der Therapie ein unverändertes klinisches Bild boten, zeigten gegenüber den nicht behandlungsbedürftigen Patienten signifikant niedrigere IgG- ($p < 0{,}025$) und IgA-Werte ($p < 0{,}1$).

## 5.2. IgD

### 5.2.1. Festlegung des Referenzbereiches

Als obere Referenzbereichsgrenze wurde ein Wert von 100 I.U./ml festgelegt. Zum statistischen Vergleich wurde außerdem der von GOBBI et al. (104) in seinen Untersuchungen an 30 gesunden Personen ermittelten Referenzbereich von 0,5 - 68 I.U./ml (Mittelwert: 12,3 I.U./ml; Standardabweichung 3,8 I.U./ml) herangezogen.

5.2.2. IgD bei M. Hodgkin (Abb. 25) (Tab. 13)

85 % der Serum-IgD-Spiegel unbehandelter Patienten lagen unter 100 I.U./ml (Tab. 13).
Beim Vergleich mit dem Kollektiv von GOBBI et al. (104) ergab sich eine signifikante ($p < 0{,}025$) Erhöhung. Die Werte behandelter Patienten waren gegenüber den unbehandelten Fällen niedriger ($p < 0{,}1$).

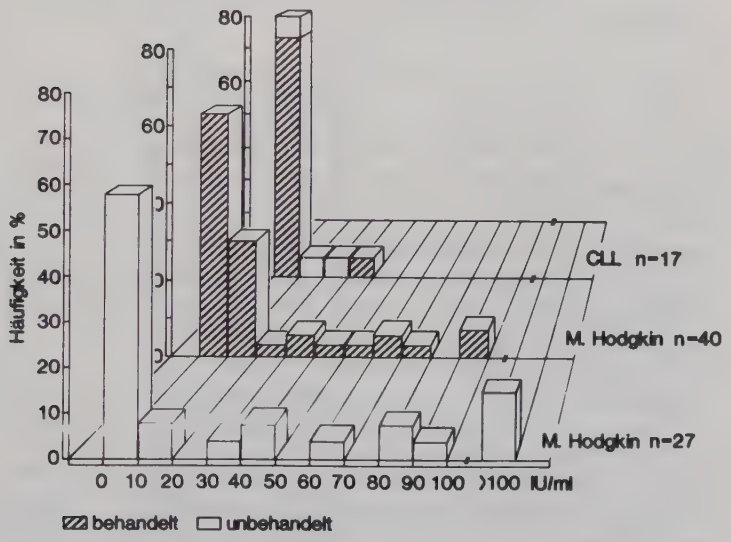



Abb. 25: Verteilung der IgD-Serumkonzentrationen bei Patienten mit M. Hodgkin bzw. CLL.

| | | Th | N | <100 I.U./ml [%] | >100 I.U./ml [%] | GOBBI NB[%] | GOBBI >NB[%] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Σ | u | 27 | 85 | 15 | 74 | 26 |
| | | b | 41 | 97,5 | 2,5 | 95 | 5 |
| STADIUM | I | u | 4 | 75 | 25 | 75 | 25 |
| | | b | 3 | 100 | 0 | 100 | 0 |
| | II | u | 8 | 87,5 | 12,5 | 75 | 25 |
| | | b | 8 | 100 | 0 | 100 | 0 |
| | III | u | 11 | 82 | 18 | 73 | 27 |
| | | b | 13 | 92 | 8 | 92 | 8 |
| | IV | u | 4 | 100 | 0 | 75 | 25 |
| | | b | 17 | 100 | 0 | 94 | 6 |
| HISTOLOGIE | LR | u | 3 | 67 | 33 | 67 | 33 |
| | | b | 4 | 75 | 25 | 75 | 25 |
| | NS | u | 7 | 86 | 14 | 71 | 29 |
| | | b | 18 | 100 | 0 | 100 | 0 |
| | MT | u | 15 | 87 | 13 | 73 | 27 |
| | | b | 14 | 100 | 0 | 100 | 0 |
| | LA | u | 2 | - | - | - | - |
| | | b | 5 | 75 | 25 | 75 | 25 |
| VERLAUF | VR | b | 16 | 100 | 0 | 93 | 7 |
| | TR | b | 9 | 100 | 0 | 100 | 0 |
| | unv. | b | 10 | 100 | 0 | 100 | 0 |
| | Rez. | b | 9 | 100 | 0 | 100 | 0 |
| | PRO | b | 27 | 96 | 4 | 96 | 4 |
| CLL | Σ | | 17 | 100 | 0 | 100 | 0 |
| | | u | 4 | 100 | 0 | 100 | 0 |
| | | b | 13 | 100 | 0 | 100 | 0 |
| | unv. | b | 12 | 100 | 0 | 100 | 0 |
| | PRO | b | 10 | 100 | 0 | 100 | 0 |

Tabelle 13: Anzahl der über und unter 100 I.U./ml bzw. dem Referenzbereich von GOBBI liegenden IgD-Konzentrationen (in % der Fälle des Gesamtkollektivs) (Abk. siehe "Zeichenerklärung")

### 5.2.3. IgD und klinische Stadien

Wie aus Tab. 13 zu entnehmen ist, liegen zwischen 75 % und 100 % aller IgD-Werte unbehandelter und nahezu alle Werte behandelter Patienten im Normbereich. Signifikante Unterschiede zwischen behandelten und unbehandelten Fällen und zwischen den einzelnen klinischen Stadien ließen sich nicht nachweisen. Die statistische Testung der IgD-Serum-Konzentrationen mit dem Vergleichskollektiv von GOBBI et al. (104) konnte nur für die klinischen Stadien II und III (unbehandelt) eine schwach signifikante Erhöhung ($p < 0,1$) zeigen.

### 5.2.4. IgD und Histologie

Es zeigten sich weder Unterschiede zwischen den einzelnen histologischen Typen noch zwischen therapierten und untherapierten Fällen. Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 10 % konnte gegenüber GOBBI (104) eine schwach signifikante Erhöhung der IgD-Serum-Spiegel nur bei Patienten mit "Mischtyp" gefunden werden.

### 5.2.5. IgD und klinischer Verlauf

Bis auf einen IgD-Wert eines Patienten mit "progredientem" Krankheitsbild lagen alle IgD-Werte unter 100 I.U./ml. Zwischen den einzelnen klinischen Verlaufsgruppen konnte eine schwach signifikante ($p < 0,1$) Erhöhung der IgD-Konzentrationen der Patienten in "Vollremission" gegenüber Patienten mit "unverändertem", "rezidivierendem" oder "progredientem" Krankheitsbild nachgewiesen werden. Mit sich verschlechternder klinischer Prognose stieg nämlich die Anzahl der Fälle, in denen die IgD-Konzentrationen unter 25 - 32 I.U./ml lagen. Konnten bei 53 % bzw. 55 % der Patienten in "Voll-" bzw. "Teilremission" keine

IgD-Konzentrationen gemessen werden, erhöhte sich diese Anzahl auf 77 % bei Patienten mit "unverändertem", 80 % mit "rezidivierendem" und 78 % mit "progredientem Verlauf" der Lymphogranulomatose.

### 5.2.6. IgD und CLL (Abb. 25)

Die IgD-Werte von Patienten mit CLL lagen alle unter 100 I.U./ml (Tab. 13). Obwohl sich in 12 der 13 Fälle mit behandelter CLL IgD nicht nachweisen ließ, konnte kein signifikanter Unterschied zu unbehandelten Patienten gezeigt werden. Innerhalb der klinischen Verlaufsgruppen ergab sich kein signifikanter Unterschied. Bemerkenswert bleibt die Tatsache, daß sich in keinem der 10 Fälle mit "Progression" IgD nachweisen ließ und sich somit eine schwach signifikante ($p < 0,1$) Erniedrigung gegenüber unbehandelten Fällen und gegenüber dem Normalkollektiv von GOBBI et al. (104) ergab. Der Vergleich der IgD-Werte von CLL-Patienten mit Hodgkin-Patienten ergab nur für die behandelten Fälle einen signifikanten ($p < 0,1$) Unterschied ($IgD_{CLL} < IgD_{M.\ Hodgkin}$).

## 5.3. Das Immunglobulin E

### 5.3.1. Befunde bei Normalpersonen (Abb. 26)

Die Befunde wurden bei einem Normalkollektiv von 30 klinisch und chemisch gesunden Personen im Alter von 20 - 40 Jahren erhoben. Für die 30 Einzelbestimmungen ergab sich bei einem Variationsbereich von 2 - 220 E/ml ein arithmetischer Mittelwert von $65 \pm 57$ und ein Vk von 87 %, d. h. die Werte entsprechen keiner Normalverteilung 1. Art (Gausssche Normalverteilung). Bei logarithmischer Transformation jedoch ergab sich eine gute Anpassung an eine Normalverteilung (Vk = 29 %).

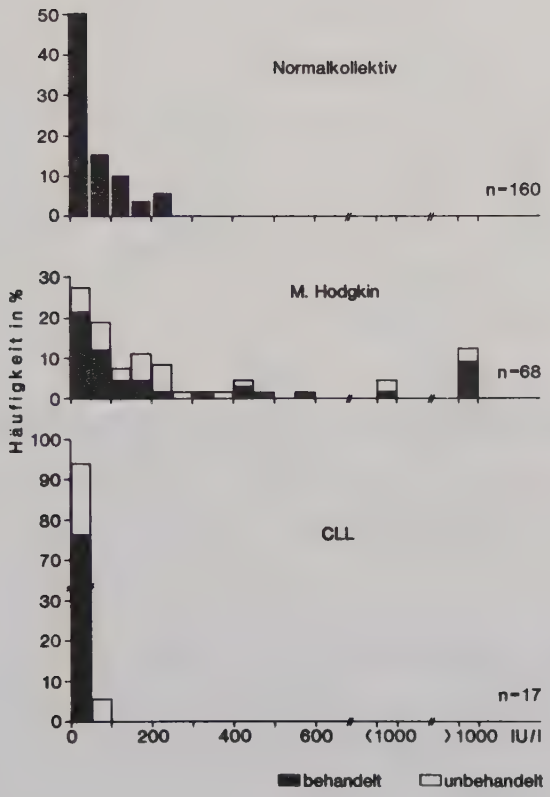



Abb. 26: Verteilung der IgE-Serumkonzentrationen.

### 5.3.2. IgE bei M. Hodgkin

Das IgE war bei 40 % der unbehandelten und 30 % der behandelten Patienten mit M. Hodgkin über die Grenze von 220 I.U./ml erhöht (Abb. 26). Die Unterschiede zur Norm waren statistisch signifikant. Zwischen den behandelten und unbehandelten Patienten bestand hinsichtlich der IgE-Erhöhung kein statistisch signifikanter Unterschied. Zwischen IgE und den Immunglobulinen G und A besteht eine schwache Korrelation ($r = 0{,}5115$ bzw. $0{,}4955$), nicht jedoch zu IgM. Zwischen der absoluten Zahl peripherer Lymphozyten besteht ebenso wie zu der absoluten Zahl peripherer Eosinophiler keine statistisch zu sichernde Beziehung.

### 5.3.3. IgE-Konzentrationen und klinische Stadien

6 der 8 unbehandelten Patienten im klinischen Stadium II zeigten über die obere Referenzbereichsgrenze erhöhte Werte. Sie lagen damit signifikant über der Norm ($p < 0{,}05$) und über den Konzentrationen des III. Stadiums ($p < 0{,}002$), die zu 73 % im Normbereich lagen. Wie beim Gesamtkollektiv konnte auch bei den einzelnen klinischen Stadien zwischen den behandelten und unbehandelten Patienten hinsichtlich der IgE-Konzentrationen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.
Mit zunehmendem Ausbreitungsstadium ließ sich eine Tendenz zu höheren IgE-Konzentrationen erkennen:
Der prozentuale Anteil der Werte über der Referenzbereichsgrenze von 220 I.U./ml stieg vom Stadium I (0 %) über Stadium II (25 %) bzw. Stadium III (31 %) zu 62 % im klinischen Stadium IV. Der Anstieg der Werte zwischen den einzelnen Stadien ließ sich jedoch statistisch nicht sichern (Abb. 27).

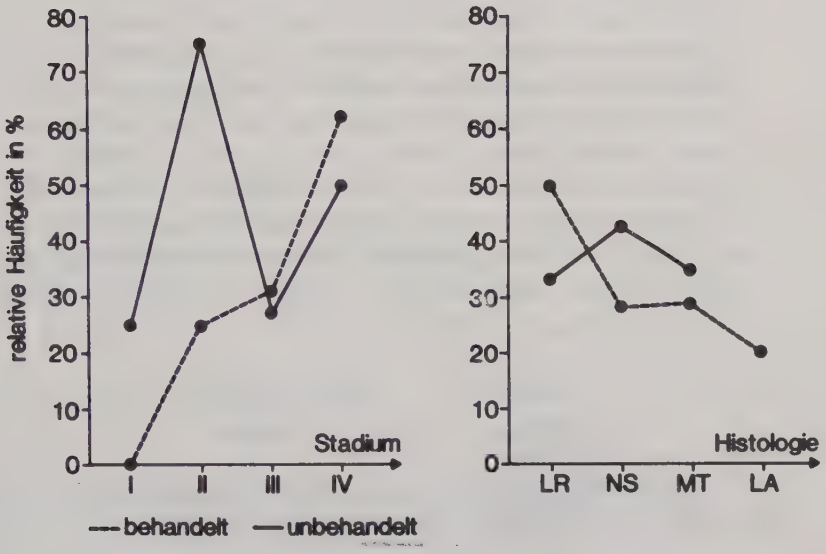



Abb. 27: Häufigkeit der IgE-Werte über 220 I.U./ml bei M. Hodgkin.

5.3.4. Das Immunglobulin E und histologische Typen

Zwischen den einzelnen histologischen Typen konnte bei unbehandelten Patienten kein signifikanter Unterschied gefunden werden. Bei behandelten Patienten ergab die statistische Testung auf Unterschiede innerhalb der einzelnen histologischen Gruppen, daß die IgE-Konzentrationen von Patienten mit "nodulärer Sklerose" signifikant über den Werten der Fälle mit "Mischtyp" ($p < 0,01$) und mit "lymphozytenarmer" Histologie ($p < 0,05$) lagen. Ferner ergab sich eine signifikante ($p < 0,1$) Erhöhung der IgE-Serumspiegel "lymphozytenreicher" Fälle im Vergleich mit "lymphozytenarmen" Fällen (Abb. 27). Durch die Therapie kam es nur zu einer leichten Verminderung der IgE-Konzentrationen, die sich jedoch statistisch nicht sichern ließ.

5.3.5. IgE und klinischer Verlauf (Abb. 28)

Das IgE lag bei Patienten in "Voll-" und "Teilremission" und "unverändertem" Verlauf weitgehend im Normalbereich. Bei einem "Rezidiv" der Lymphogranulomatose liegen die IgE-Serumspiegel mit 52 % erhöhten Werten schwach signifikant ($p < 0,1$) über der Norm. Dagegen zeigen Patienten mit "progressiv" verlaufendem M. Hodgkin nicht nur signifikant gegenüber der Norm ($p < 0,05$) erniedrigte Werte, sondern auch gegenüber allen anderen Verlaufsgruppen ($p_{VR} < 0,001$; $p_{TR} < 0,005$; $p_u < 0,05$; $p_{REZ} < 0,05$).

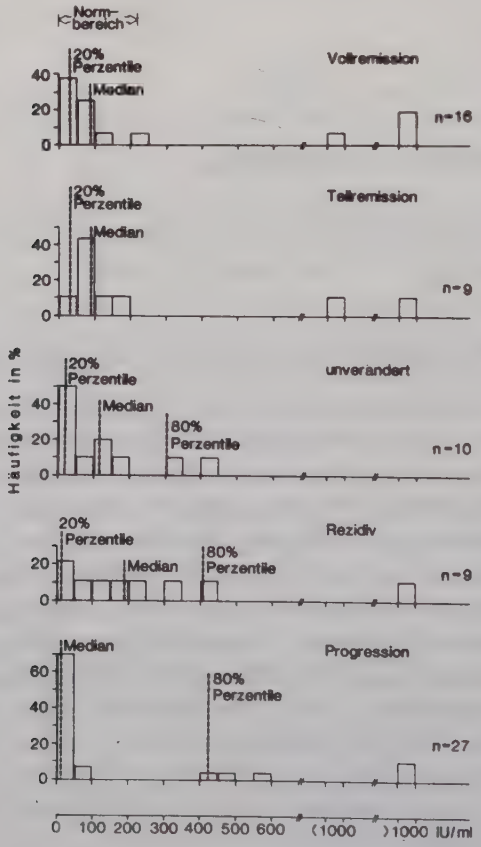



Abb. 28: IgE bei M. Hodgkin und klinischer Verlauf.

### 5.3.6. IgE und CLL (Abb. 26)

Die IgE-Werte der Patienten mit CLL lagen unabhängig von Behandlung und dem klinischen Verlauf signifikant unter dem Normbereich. Unterschiede zwischen therapierten Fällen oder innerhalb der Verlaufsgruppen ergaben sich nicht.
Es zeigte sich hinsichtlich der Verteilung der Serum-IgE-Spiegel eine signifikante Erniedrigung gegenüber unbehandelten ($p < 0{,}005$) und behandelten ($p < 0{,}001$) Patienten mit M. Hodgkin.

## 5.4. BETA-2-Mikroglobulin

### 5.4.1 Verteilung der $ß_2$m-Serumkonzentrationen bei klinisch und chemisch gesunden Personen (Abb. 29)

Das Referenzkollektiv bestand aus einer Gruppe von 78 klinisch gesunden Personen im Alter zwischen 20 und 40 Jahren. (Darunter waren 57 Bundeswehrsoldaten und 21 Klinikangehörige.) Von den Klinikangehörigen waren 5 männlich und 16 weiblich.
Die mittlere Serum-$ß_2$m-Konzentration betrug 1600 µg/l mit einer Standardabweichung von 400 µg/l. Die Häufigkeitsverteilung der Serumwerte wurde in dem $X^2$-Anpassungstest auf Abweichung von der Normalverteilung getestet. Mit einem $X^2$-Wert von 4,91 bei fünf Freiheitsgraden wurde selbst bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 30 % keine signifikante Abweichung von der Normalverteilung festgestellt. Damit konnte mit einer gewissen Einschränkung die Übereinstimmung des 95 %-Vertrauensbereiches mit dem Bereich $X \pm 1{,}96\ s$ angenommen werden. Dieser Bereich lag zwischen 840 und 2390 µg/l (Abb. 29).

Zwei Werte (670 und 759 µg/l) lagen unterhalb und ebenfalls zwei Werte (2455 und 2839 µg/l) oberhalb dieses

Bereiches. Die genannte Einschränkung bezieht sich auf den in der Häufigkeitsverteilung angedeuteten positiven Exzeß: 60 Werte (77 %) liegen in dem 1s-Bereich zwischen 1200 und 2000 µg/l.

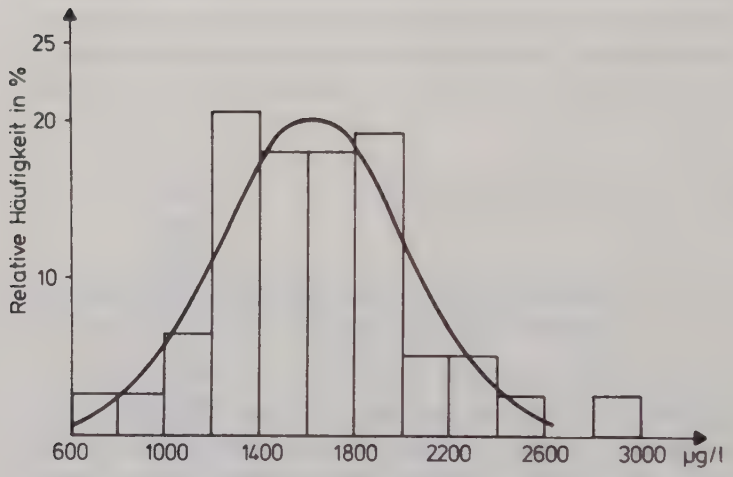



Abb. 29: Relative Häufigkeitsverteilung der $ß_2$m-Konzentrationen an 78 klinisch gesunden Personen (87).

## 5.4.2. $ß_2$m-Konzentrationen bei M. Hodgkin im Vergleich zum Normalkollektiv

Aufgrund der bekannten Abhängigkeit des $ß_2$m von der Nierenfunktion wurden hier nur Patienten mit Kreatinin kleiner 110 µmol/l (= 1,25 mg %) berücksichtigt. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 38,6 Jahre. Hinsichtlich der Verteilung der $ß_2$m-Serumwerte unbehandelter und behandelter Patienten mit Lymphogranulomatose

ergab sich weder ein signifikanter Unterschied zum Normalkollektiv noch zwischen den beiden Gruppen. Über der oberen Normgrenze von 2400 µg/l liegen nur 33 % der unbehandelten bzw. 30 % der therapierten Fälle, die übrigen zeigten normale $ß_2$m-Konzentrationen (Abb. 30).

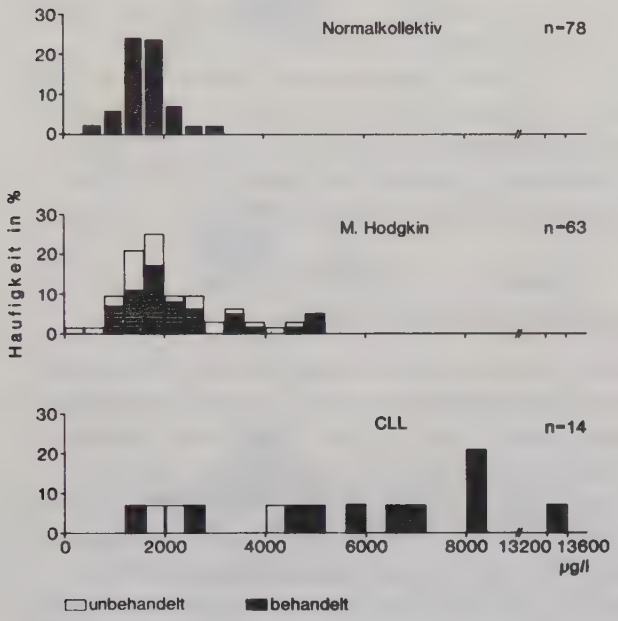



Abb. 30: Verteilung der $ß_2$m-Serumkonzentrationen.

## 5.4.3. $ß_2$m-Konzentrationen und klinische Stadien

Mit zunehmendem Ausbreitungsstadium ließ sich ein Anstieg der $ß_2$m-Konzentrationen feststellen (Abb. 31). 8 Patienten mit $ß_2$m-Werten größer als 2400 µg/l gehörten bis auf einen Fall dem klinischen Stadium III und IV an.

Diese Erhöhung der $ß_2$m-Konzentrationen mit zunehmendem Ausbreitungsstadium ließ sich vom Stadium II zu Stadium III signifikant ($p < 0,01$) sichern. Die gleichen Ergebnisse ließen sich auch bei behandelten Fällen finden. So lagen 12 der 39 Serum-$ß_2$m-Konzentrationen (= 31 %) über 2400 µg/l. Bis auf einen Fall gehörten alle Patienten dem klinischen Stadium III und IV an, wobei 5 der 8 Patienten (= 63 %) das klinische Stadium IV der Erkrankung aufwiesen. Gleichzeitig handelte es sich bei 75 % dieser Patienten um progrediente Fälle, bei den übrigen Fällen fand die Untersuchung zum Zeitpunkt einer zytostatischen Therapie statt. Ein signifikanter Unterschied zwischen der unbehandelten und der therapierten Gruppe ließ sich nicht nachweisen.

### 5.4.4. $ß_2$m und histologische Typen

Zwischen den einzelnen histologischen Typen bestanden sowohl in der behandelten als auch in der unbehandelten Gruppe untereinander als auch zur Norm signifikante Unterschiede. Bei unbehandelten Patienten sank die Anzahl der Werte, die innerhalb des Referenzbereiches lagen, mit zunehmender Verschlechterung der Prognose. So lagen alle Werte der "lymphozytenreichen" Fälle im Normbereich, bei der "nodulär sklerosierenden" Form 83 % und beim "Mischtyp" nur noch 54 %. Eine schwache Korrelation der $ß_2$m-Serumwerte zur absoluten Zahl peripherer Lymphozyten konnte lediglich bei der "nodulär-sklerosierenden" Form gefunden werden.
Bei den behandelten Patienten zeigten nur die Fälle (n = 12) über den oberen Normwert erhöhte Werte, die entweder zum Zeitpunkt der Untersuchung unter zytostatischer Therapie (25 %) standen oder einen progredienten klinischen Verlauf aufwiesen.

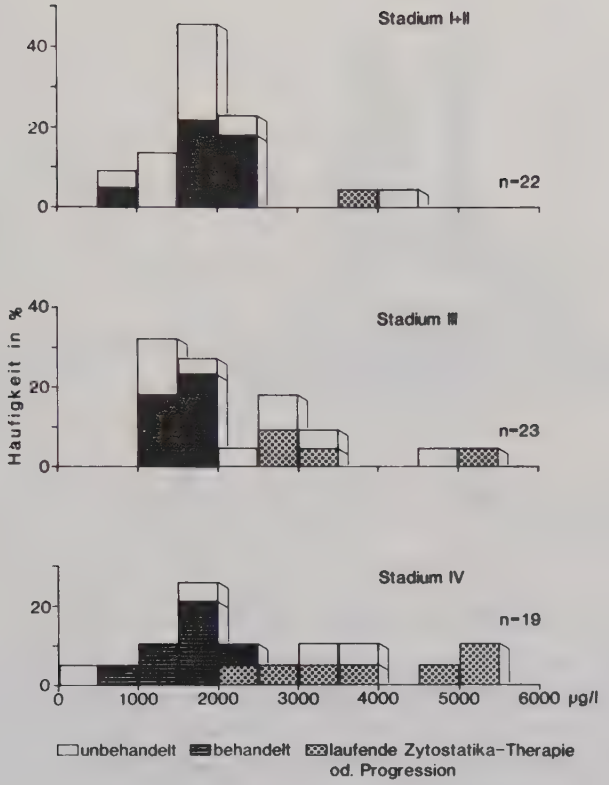



Abb. 31: $ß_2$m bei M. Hodgkin und klinisches Stadium.

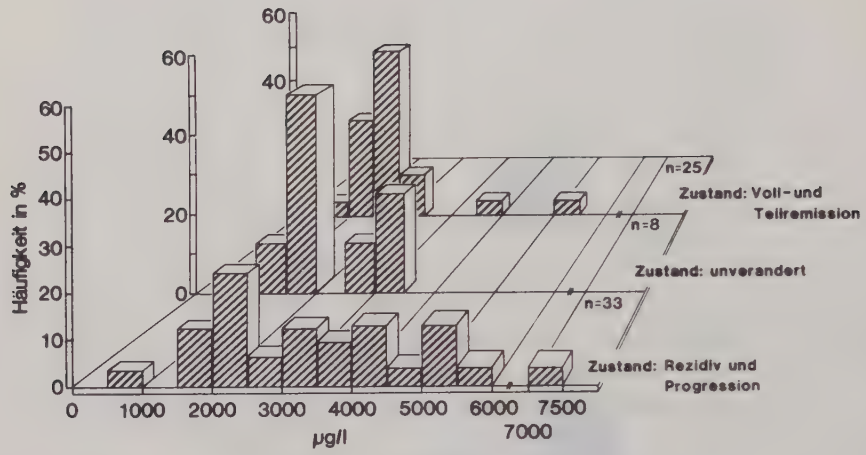



Abb. 32: $ß_2$m bei M. Hodgkin und klinischer Verlauf

## 5.4.5. $ß_2$m und klinischer Verlauf

Wie aus Abb. 32 und 33 zu sehen ist, steigen mit sich verschlechternder klinischer Prognose die $ß_2$m-Serumwerte. Dieses Verhalten war bereits bei der Betrachtung der $ß_2$m-Serumwerte in Abhängigkeit vom klinischen Stadium oder der histologischen Typisierung zu erkennen.

Im klinischen Verlaufsstadium "Vollremission" lagen alle, in "Teilremission" 7 der 9 $ß_2$m-Serumwerte im Normbereich. Von den 2 erhöhten $ß_2$m-Werten befand sich einer zum Untersuchungszeitpunkt in zytostatischer Therapie, der andere verstarb 7 Monate später. Im Verlaufsstadium "unverändert" zeigten 5 von 8 Patienten normale $ß_2$m-Werte. Auch Patienten mit "rezidivierender" Erkrankung boten in 66 % der Fälle normale $ß_2$m-Konzentrationen. Dahingegen zeigten Patienten mit "progredientem" Bild in 80 % der Fälle $ß_2$m-Werte über

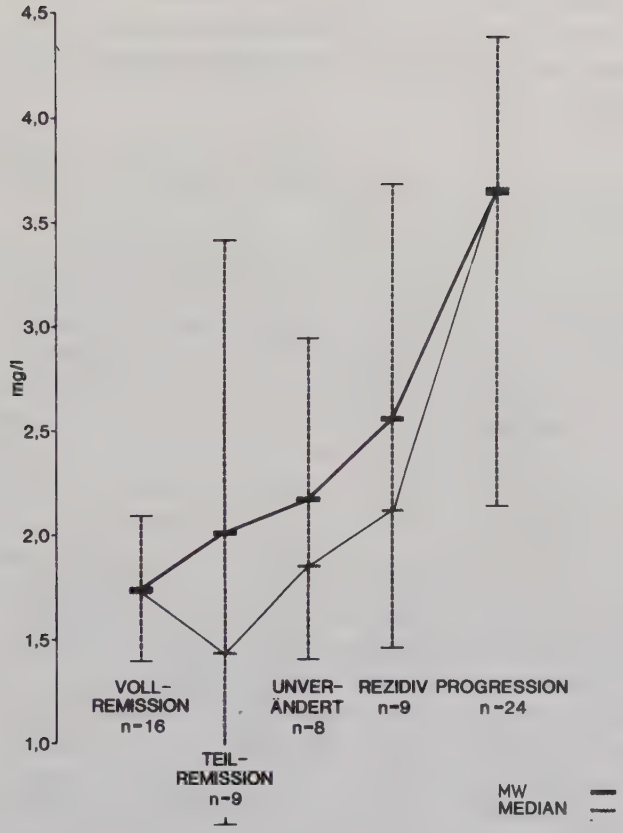



Abb. 33: $ß_2m$ (Mittelwerte und Mediane) bei M. Hodgkin und klinischer Verlauf.

2400 /ug/l. Die $ß_2$m-Werte der progredienten Fälle lagen sowohl hochsignifikant über dem Normalbereich als auch über den Konzentrationen der anderen klinischen Verlaufsgruppen (Tab. 14). Korrelationen zwischen $ß_2$m und den absoluten peripheren Lymphozyten konnten nicht gefunden werden.

| NORM | VR | TR | u | Rez. |
|---|---|---|---|---|
| p<o,oo5 | p<o,oo5 | p < o,o1 | p<o,o25 | p<o,1 |

Tabelle 14: Statistische Testergebnisse der Beta-2-Mikroglobulin-Konzentrationen progredienter Fälle beim Vergleich mit dem Normalkollektiv und den anderen klinischen Verlaufsgruppen.

## 5.4.6. $ß_2$m und CLL

Das Durchschnittsalter dieser Patientengruppe betrug 61,1 Jahre. Wie aus der Verteilung der $ß_2$m-Serumwerte (Abb. 30) zu sehen ist, zeigten nur 3 der 14 Patienten mit CLL im Normbereich liegende Konzentrationen. Die Werte lagen sowohl gegenüber der Norm ($p < 0{,}005$) als auch gegenüber den Werten bei Patienten mit M. Hodgkin ($p < 0{,}025$) signifikant höher. Mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0{,}6783$ ergab sich lediglich eine schwach positive Korrelation von $ß_2$m zur absoluten Zahl peripherer Lymphozyten, berücksichtigt man jedoch nur Patienten mit unverändertem Bild der CLL, ergab sich jedoch eine gute Korrelation von $r = 0{,}8611$.
Alle Patienten mit nicht behandlungsbedürftiger CLL, d. h. mit "unverändertem" Bild der Lymphadenose hatten Serum-$ß_2$m-Konzentrationen über 3000 /ug/l und lagen damit signifikant über den Konzentrationen des Gesamtkollektivs ($p < 0{,}025$) ebenso wie über den Werten der behandelten Patienten ($p < 0{,}05$). Auch Patienten mit "progredientem" Verlauf der CLL zeigten in 63 % der Fälle

graduell zum Teil sehr stark erhöhte $ß_2$m-Serumkonzentrationen.

## 5.5. Ferritin und Transferrin

### 5.5.1. Referenzbereiche

#### 5.5.1.1. Ferritin

Als Ferritin-Referenzbereich wurden die von KALTWASSER et al. (146) ermittelten Werte herangezogen, die für Männer x=131 ng/ml (2 s - Bereich: 52 - 334 ng/ml) und für Frauen x = 67 ng/ml ( 2 s - Bereich: 21 - 213 ng/ml) betragen. Dabei wurde eine logarithmische Normalverteilung der Serumferritin-Werte zugrunde gelegt.
Abb. 34 und Tab. 16 zeigen eine Aufstellung der Referenzbereiche verschiedener Autoren (2, 15, 48, 117, 132, 142, 144, 170, 176, 181, 214, 248, 254). Zum Teil finden sich große Unterschiede in den aufgeführten Werten.
Nach allen Untersuchern zeigen Frauen signifikant niedrigere Ferritinwerte.

#### 5.5.1.2. Transferrin

Nach BAUER (20) liegt der Referenzbereich für Transferrin (n = 17) zwischen 165 - 245 mg/100 ml mit einem Mittelwert von 206 mg/100 ml und einer Standardabweichung von 20 mg/100 ml. BECKER et al. (21) gibt jedoch für Transferrin einen Referenzbereich von 200 - 400 mg/100 ml (MW: 295 mg/100 ml, s: 55 mg/100 ml) an. Für die statistischen Berechnungen wurden hier von uns beide Angaben berücksichtigt.
Zur Beurteilung der Serumferritin- und Transferrinspiegel wurden außerdem Serumeisen, Erythrozytenzahl,

Hämoglobin und Hämatokrit mit folgenden Referenzbereichen gesunder Personen herangezogen:

| | Männer | Frauen |
|---|---|---|
| Eisen | 59 - 158 /ug/l | 37 - 145 /ug/l |
| Hämoglobin | 14 - 18 g/1oo ml | 12 - 16 g/1oo ml |
| Erythrozyten | 4,5 - 5,5 Mill./ul | 4.o - 5.o Mill./ul |
| Hämotokrit | 40 - 50 Vol % | 35 - 4o Vol % |

Tabelle 15: Referenzbereich gesunder Personen für Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozyten und Eisen bei Männern und Frauen.

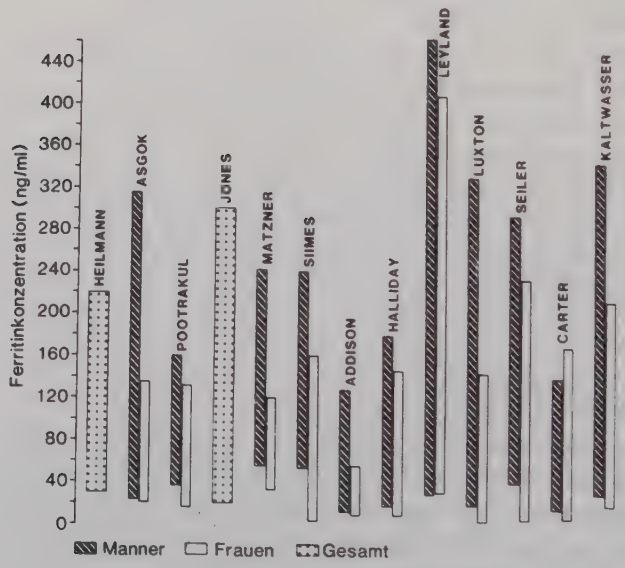



Abb. 34: Ferritin-Referenzbereiche.

| | GESAMT [ng/ml] | MÄNNER [ng/ml] | FRAUEN [ng/ml] |
|---|---|---|---|
| HEILMANN | 30 - 220 | - | - |
| ASHOK | - | 23 - 313 | 11 - 135 |
| POOTRAKUL | 16 - 160 | 37 - 160 | 16 - 132 |
| JONES | 20 - 300 | - | - |
| MATZNER | - | 56 - 242 | 33 - 119 |
| SIIMES | - | 52 - 240 | 4 - 160 |
| ADDISON | - | 12 - 128 | 10 - 56 |
| HALLIDAY | - | 18 - 180 | 10 - 143 |
| LEYLAND | - | 15 - 462 | 16 - 408 |
| LUXTON | - | 20 - 330 | 4 - 144 |
| SEILER | - | 31 - 294 | 4 - 233 |
| CARTER | - | 17 - 140 | 8 - 170 |
| KALTWASSER | - | 52 - 334 | 21 - 213 |

Tabelle 16: Aufstellung der in der Literatur mitgeteilten Referenzbereiche für Ferritin.

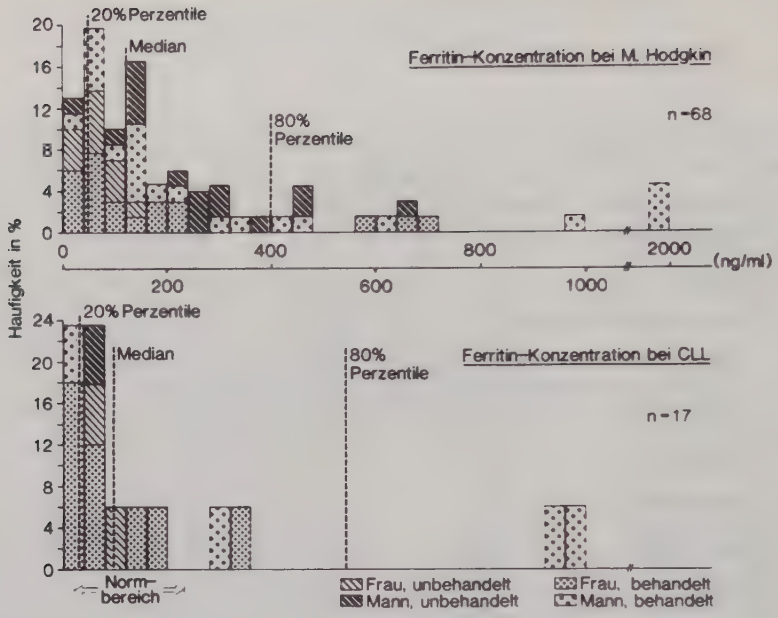



Abb. 35: Verteilung der Ferritin-Serumkonzentrationen.

## 5.5.2. Ferritin- und Transferrinkonzentrationen bei M. Hodgkin im Vergleich zum Normalkollektiv

Zwischen den 16 unbehandelten Männer und 11 Frauen bestand bezüglich der Serum-Ferritin-Konzentrationen ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) (Abb. 35, Tab. 17). 25 % der Männer hatten Ferritinwerte über der oberen Normgrenze von 334 ng/ml, 1 Fall lag unter dem Normbereich. Signifikante Unterschiede zur Norm ließen sich nicht feststellen. Alle 7 Patienten mit Anämie hatten erhöhte Ferritin-Konzentrationen. 72 % der Ferritin-Werte von Frauen lagen im Normbereich. Die 3 Patientinnen mit Anämie hatten erhöhte Ferritin-

| | | Th | N | MW [g/l] | s [g/l] |
|---|---|---|---|---|---|
| | Σ | u | 27 | 184,5 | 161,7 |
| | | b | 41 | 317,3 | 393,9 |
| STADIUM | I | u | 4 | 102,7 | 33,1 |
| | | b | 3 | 116,5 | 81,9 |
| | II | u | 8 | 146,0 | 126,1 |
| | | b | 8 | 188,1 | 207,0 |
| | III | u | 11 | 176,7 | 138,8 |
| | | b | 13 | 358,6 | 506,3 |
| | IV | u | 4 | 359,6 | 269,3 |
| | | b | 17 | 325,5 | 328,0 |
| HISTOLOGIE | LR | u | 3 | 91,9 | 35,4 |
| | | b | 4 | 289,3 | 225,5 |
| | NS | u | 7 | 160,9 | 128,5 |
| | | b | 18 | 182,8 | 347,9 |
| | MT | u | 15 | 196,1 | 184,0 |
| | | b | 14 | 349,4 | 394,8 |
| | LA | u | 2 | - | - |
| | | b | 5 | 536,6 | 381,0 |
| VERLAUF | VR | b | 16 | 90,8 | 56,3 |
| | TR | b | 9 | 144,5 | 204,4 |
| | unv. | b | 10 | 288,0 | 378,8 |
| | Rez. | b | 9 | 325,6 | 284,4 |
| | PRO | b | 27 | 1668,9 | 2306,9 |
| CLL | Σ | | 17 | 256,2 | 318,4 |
| | | u | 4 | 123,8 | 125,1 |
| | | b | 13 | 227,3 | 284,2 |
| | unv. | b | 12 | 56,2 | 63,3 |
| | PRO | b | 10 | 616,0 | 754,4 |

Tabelle 17: Mittelwert ($\bar{x}$) und Streuung (s) der Ferritin-Konzentrationen bei M. Hodgkin und CLL in Abhängigkeit vom Ausbreitungsstadium, der Histologie und des klinischen Verlaufes.

Konzentrationen (Abb. 35).Es zeigte sich, daß bei Transferrin (Abb. 36) 56 % der Werte (bzw. 58 % bei Patienten ohne Anämie) im Normbereich lagen und 18 % (bzw. 12 %) unter 200 mg/100 ml. Die unbehandelten Patienten ohne Anämiezeichen zeigten im Vergleich zu den Normalwerten von BECKER et al. (21) keinen signifikanten Unterschied zur Norm, jedoch im Vergleich mit den Normalwerten von BAUER et al. (20) sind die Werte erhöht ($p < 0{,}025$) (Tab. 18).

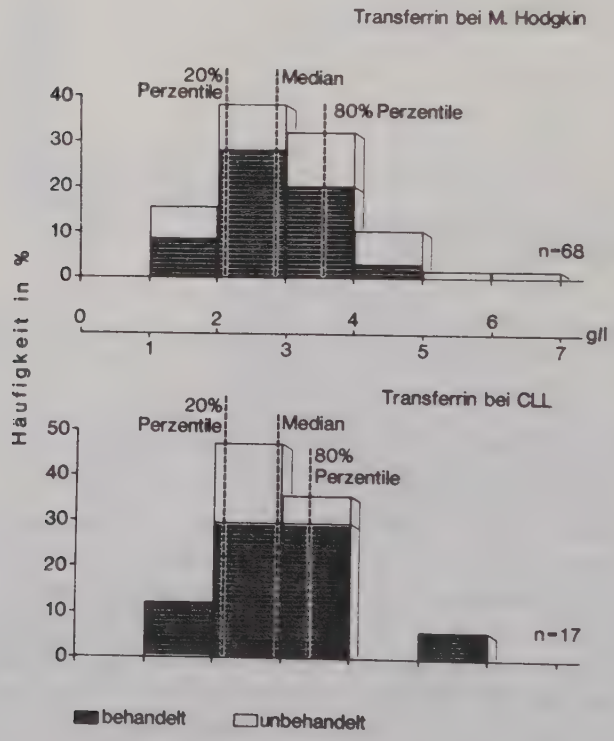



Abb. 36: Verteilung der Transferrin-Serumkonzentrationen bei Patienten mit M. Hodgkin bzw. CLL.

| | | Th | N | MW [g/l] | s [g/l] | BAUER >2s [%] | BAUER <2s [%] | BAUER Signifikanz | BECKER >2s [%] | BECKER <2s [%] | BECKER Signifikanz |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| NK | | | | | | | | | | | |
| | Σ | u | 27 | 3,18 | 1,18 | 70 | 4 | n.s. | 26 | 19 | n.s. |
| | | b | 41 | 2,79 | 0,73 | 63 | 2 | ↑0,025 | 5 | 15 | n.s. |
| STADIUM | I+II | u | 4+8 | 3,61 | 1,20 | 91 | 9 | ↑0,025 | 42 | 8 | ↑0,05 |
| | | b | 3+8 | 2,62 | 0,51 | 45 | 0 | ↑0,025 | 0 | 9 | n.s. |
| | III | u | 11 | 2,92 | 1,17 | 53 | 0 | ↑0,025 | 18 | 27 | n.s. |
| | | b | 13 | 3,03 | 0,85 | 77 | 0 | n.s. | 8 | 16 | n.s. |
| | IV | u | 4 | 2,60 | 0,94 | 50 | 0 | n.s. | 0 | 25 | n.s. |
| | | b | 17 | 2,71 | 0,75 | 65 | 6 | ↑0,025 | 18 | 6 | n.s. |
| HISTOLOGIE | LR | u | 3 | 3,92 | 0,67 | 100 | 0 | ↑0,025 | 33 | 0 | ↑ 0,1 |
| | | b | 4 | 2,66 | 0,46 | 75 | 0 | ↑0,05 | 0 | 0 | n.s. |
| | NS | u | 7 | 2,77 | 0,50 | 71 | 0 | ↑0,005 | 0 | 0 | n.s. |
| | | b | 18 | 2,85 | 0,66 | 61 | 0 | ↑0,005 | 0 | 11 | n.s. |
| | MT | u | 15 | 3,50 | 1,38 | 73 | 7 | ↑0,025 | 40 | 13 | ↑ 0,1 |
| | | b | 14 | 2,86 | 0,88 | 64 | 0 | ↑ 0,1 | 14 | 14 | n.s. |
| | LA | u | 2 | – | – | – | – | – | – | – | – |
| | | b | 5 | 2,47 | 0,76 | 40 | 20 | ↑0,025 | 0 | 20 | n.s. |
| VERLAUF | VR | b | 16 | 3,02 | 0,38 | 94 | 0 | ↑0,005 | 0 | 6 | n.s. |
| | TR | b | 9 | 3,01 | 0,79 | 55 | 0 | ↑0,005 | 11 | 0 | n.s. |
| | unv. | b | 10 | 2,97 | 0,91 | 60 | 0 | ↑0,01 | 10 | 10 | n.s. |
| | Rez. | b | 9 | 2,48 | 0,43 | 45 | 0 | ↑0,01 | 0 | 0 | n.s. |
| | PRO | b | 27 | 2,12 | 0,65 | 35 | 27 | n.s. | 0 | 50 | n.s. |
| CLL | Σ | | 17 | 2,87 | 0,86 | 65 | 6 | ↑0,025 | 6 | 12 | n.s. |
| | | u | 4 | 2,83 | 0,38 | 75 | 0 | ↑0,025 | 0 | 0 | n.s. |
| | | b | 13 | 2,88 | 0,97 | 62 | 8 | ↑0,005 | 8 | 15 | n.s. |
| | unv. | b | 12 | 3,68 | 1,05 | 92 | 0 | ↑0,005 | 25 | 0 | ↑0,025 |
| | PRO | b | 10 | 2,01 | 0,66 | 30 | 30 | n.s. | 0 | 50 | n.s. |

Tabelle 18: Mittelwert ($\bar{x}$), Streuung (s) und Anzahl der Transferrin-Konzentrationen, die über und unter der 2 s-Grenze des Normalkollektivs nach BAUER bzw. BECKER liegen (in % des Gesamtkollektivs) sowie statistische Testergebnisse zwischen Patienten- und Normalkollektiv.
(Abk. siehe "Zeichenerklärung")

Zwischen den behandelten Frauen und Männern bestand zwar hinsichtlich der Verteilung der Ferritin-Konzentrationen kein signifikanter Unterschied, doch müssen aufgrund der Unterschiede hinsichtlich der Altersverteilung die Männer und Frauen getrennt betrachtet werden. 64 % der Männer bzw. 74 % der Frauen zeigten normale Ferritin-Konzentrationen. 3 der 4 Patienten mit Anämie hatten erhöhte Ferritin-Konzentrationen, während nur 1 der 4 Patientinnen mit Anämie eine über die Norm erhöhte Ferritin-Konzentration hatte (Abb. 35).

Signifikante Unterschiede zur Norm konnten mittels des t-Testes nicht festgestellt werden. Auch bestanden zwischen unbehandelten und therapierten Patienten sowohl bei Männern als auch bei Frauen keine signifikanten Unterschiede (U-Test).
Die Transferrin-Werte lagen bezogen auf das Referenzkollektiv nach BAUER (20) nur zu 34 % innerhalb der Norm, 26 der 41 Fälle (= 63 %) lagen über der oberen Grenze von 245 mg/100 ml (Tab. 18). Bei Patienten ohne Zeichen der Anämie ließ sich diese statistisch signifikante Erhöhung ($p < 0{,}025$) der Transferrin-Werte bei M. Hodgkin gegenüber der Norm nicht mehr nachweisen. Der statistische Unterschied ließ sich beim Vergleich mit den Normalwerten nach BECKER et al. (21) nicht mehr aufrechterhalten (80 % der Transferrin-Werte lagen im Normbereich) (Tab. 18). Eine Korrelation zwischen Ferritin und Transferrin konnte nicht gefunden werden.

### 5.5.3. Ferritin und Transferrin in Abhängigkeit von den klinischen Stadien

Die einzelnen klinischen Stadien zeigten wie das Gesamtkollektiv hinsichtlich der Ferritin-Serum-Konzentrationen bei unbehandelten Patienten mit M. Hodgkin keine signifikanten Unterschiede zur Norm und untereinander (Tab. 17). Bis auf 3 Werte von Patienten mit Anämie lagen

alle 23 Ferritin-Werte der klinischen Stadien I - III im Normbereich. Im Stadium IV hatten die 3 der 4 untersuchten Fälle mit Zeichen der Anämie auch pathologisch erhöhte Ferritin-Serum-Konzentrationen. Demgegenüber tendierten die Ferritin-Werte behandelter Patienten mit zunehmendem Ausbreitungsstadium zu höheren Konzentrationen. Lagen im Stadium I und II 10 der 11 Ferritin-Werte (91 %) im Normbereich, so lagen 4 der 13 (31 %) Ferritin-Konzentrationen im Stadium III und 35 % (6 von 17 Patienten) im Stadium IV über der Norm.

Im U-Test von Mann-Whitney findet sich ein signifikanter Anstieg der Ferritin-Konzentrationen vom Stadium III zu IV ($p < 0{,}001$). Eine therapiebedingte Beeinflußung der Werte ließ sich in einer signifikanten Erniedrigung von Ferritin nur im Stadium III nachweisen (U-Test, $p < 0{,}1$).
Mit zunehmendem Ausbreitungsstadium zeigten die Transferrin-Konzentrationen unbehandelter Patienten eine statistisch nicht zu sichernde Tendenz zu einer Abnahme der Werte. Lagen im Stadium I und II der 12 Patienten (bzw. alle 9 Patienten ohne Anämie) über der oberen Grenze von 245 mg/100 ml (n. BAUER), waren es im Stadium III nur noch 55 % (Tab. 18). Die statistische Prüfung erbrachte eine signifikante ($p < 0{,}025$) Erhöhung dieser Transferrin-Werte im klinischen Stadium I, II und III zu den Normalwerten von BAUER (20), die für Stadium IV nicht mehr erkennbar ist. Der statistische Vergleich mit den Normalwerten von BECKER et al. (21) ergab eine signifikante Erhöhung ($p < 0{,}05$) für die Stadien I und II (Tab. 18). Therapie führte nur im Stadium II zu signifikant ($p < 0{,}05$) erniedrigten Transferrin-Werten. Signifikant ($p < 0{,}025$) gegenüber der Norm (n. BAUER, 20) erhöhte Werte ließen sich jetzt für die Stadien I, II und IV nachweisen. Dieser statistische Unterschied ließ sich beim Vergleich mit den Normalwerten nach BECKER et al. (21) nicht mehr aufrechterhalten.

### 5.5.4. Ferritin und Transferrin in Abhängigkeit von der histologischen Typisierung bei M. Hodgkin

Hinsichtlich der Ferritin-Konzentrationsverteilungen gibt es keine Unterschiede zwischen den einzelnen histologischen Typen. Zwischen Männern und Frauen bestand sowohl beim "nodulär-sklerosierenden" Typ (behandelt und unbehandelt) als auch beim "Mischtyp" (behandelt) ($p < 0{,}025$) ein signifikanter Unterschied.
Auch bei Betrachtung der einzelnen Gruppen erbrachte die statistische Testung zwischen behandelten und unbehandelten Patienten ebenso wie beim Gesamtkollektiv keine signifikanten Differenzen. So lagen bei therapierten und untherapierten Patienten mit "lymphozytenreichem" oder "nodulär sklerosierendem" Typ 90 bis 100 % der Ferritin-Werte im Normbereich. Die Patienten mit Anämie zeigten entsprechend den Ergebnissen des Gesamtkollektivs auch innerhalb der einzelnen Gruppen höhere Ferritin-Werte als Patienten ohne Anämie, z. B. die 40 % der Frauen und 50 % unbehandelte Männer mit dem histologischen Bild "Mischtyp". Bei therapierten Patienten fanden sich jedoch innerhalb der einzelnen histologischen Gruppen keine Unterschiede der Ferritin-Konzentrationen bei Patienten mit und ohne Anämie.
Die statistische Testung mit dem t-Test ergab für die Transferrin-Werte unbehandelter Patienten mit allen histologischen Formen außer dem "lymphozytenarmen" Typ (wegen zu geringer Fallzahl ($n = 2$) nicht beurteilbar) eine signifikante Erhöhung zu den Normalwerten von BAUER (20) ($0{,}025 < p < 0{,}05$), die aber im Vergleich mit dem Kollektiv von BECKER (21) nur für Patienten mit "lymphozytenreicher" Histologie und "Mischtyp" schwach signifikant ist (Tab. 18). Patienten mit "nodulär-sklerosierender" Form der Lymphogranulomatose zeigten signifikant ($p < 0{,}025$) niedrigere Werte als Patienten mit "lymphozytenreicher" Histologie. Unter Therapie kommt es zu einem Abfall des Transferrins in den

Normbereich, der aber einer statistischen Überprüfung mittels des U-Testes nach Wilcoxon, Mann und Whitney nur in der "lymphozytenreichen" Gruppe auf einem Niveau von 2,5 % und in der Gruppe "Mischtyp" ($p < 0,1$) standhält. Auch jetzt lagen die Werte zum Teil hochsignifikant über denen des Kollektives von BAUER (20) ($p_{LR} < 0,05$; $p_{NS} < 0,005$; $p_{MT} < 0,1$; $p_{LA} < 0,025$ %). Der statistische Unterschied ließ sich jedoch beim Vergleich mit den Normalwerten von BECKER (21) nicht mehr feststellen (Tab. 18).

### 5.5.5. Ferritin und Transferrin und klinischer Verlauf

Die Serum-Ferritin-Konzentrationen steigen signifikant (U-Test, Signifikanzniveau 10 % bzw. 2,5 %) mit zunehmender Progression (Abb. 37), wobei parallel dazu eine Vermehrung anämischer Patienten zu verzeichnen war (Abb. 37). Lagen nur 2 der 35 Ferritin-Konzentrationen der Verlaufsgruppe "Vollremission", "Teilremission" und "unverändert" über dem oberen Normwert von 334 ng/ml bei Männern bzw. 213 ng/ml bei Frauen, waren 30 % bei "rezidivierendem" und 77 % der Werte bei "progredientem" Krankheitsverlauf erhöht. Die statistische Testung ergab aber nur für männliche Patienten in Progression hochsignifikant erhöhte Serum-Ferritin-Spiegel gegenüber der Norm ($p < 0,005$). Frauen boten im Stadium "Vollremission", bei "unverändertem" oder "progredientem" Krankheitsverlauf signifikant ($p < 0,01$ bzw. 0,1 bzw. 0,025) niedrigere Werte.
Gegenläufiges Verhalten zeigten die Transferrin-Werte bei "rezidivierendem" oder "progredientem" Verlauf der Lymphogranulomatose (Abb. 37). Die statistische Testung ergab in diesen Verlaufsgruppen signifikant ($p < 0,1$) niedrigere Transferrin-Serumspiegel im Vergleich mit den anderen Gruppen. Bezogen auf das Normalkollektiv von BAUER (20) lagen die signifikant erhöhten Konzen-

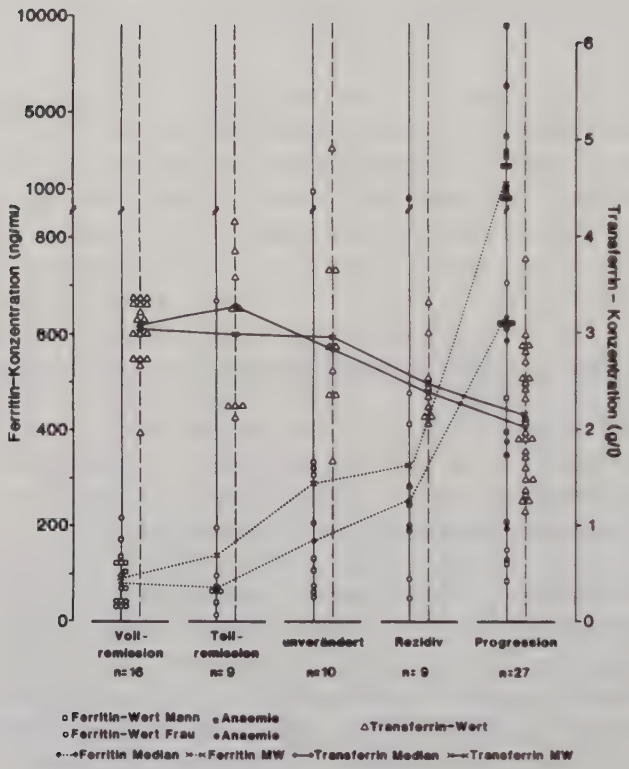



Abb. 37: Ferritin- und Transferrin-Einzelwerte bei M. Hodgkin (in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf).

trationen des Transferrins bei Patienten mit "Voll-" ($p < 0{,}005$) und "Teilremission" ($p < 0{,}05$), bzw. "unverändertem" Krankheitsverlauf ($p < 0{,}01$) zu 94 % und 53 % bzw. 60 % über und kein Wert unter der Normgrenze. Bei "rezidivierendem" oder "progredientem" Verlauf lagen 45 % bzw. 35 % über 245 ng/ml und 0 bzw. 27 % unter 165 ng % (Tab. 18). Die statistische Testung ergab für den "rezidivierenden" Verlauf einen signifikanten Unter-

schied ($p < 0{,}025$) zu den Normalwerten von BAUER, der sich für die Verlaufsgruppe "Progression" nicht mehr nachweisen ließ. Bei der Gegenüberstellung zu BECKER konnten in keiner Gruppe Verteilungsunterschiede nachgewiesen werden.
Somit scheint die Kombination einer normalen Ferritin- und Transferrin-Konzentration bei einem Patienten auf einen prognostisch günstigen klinischen Verlauf hinzuweisen, während ein Anstieg der Ferritin-Werte mit einem gleichzeitigen Abfall der Transferrin-Serumwerte auf eine Verschlechterung des Krankheitsbildes hinweist.

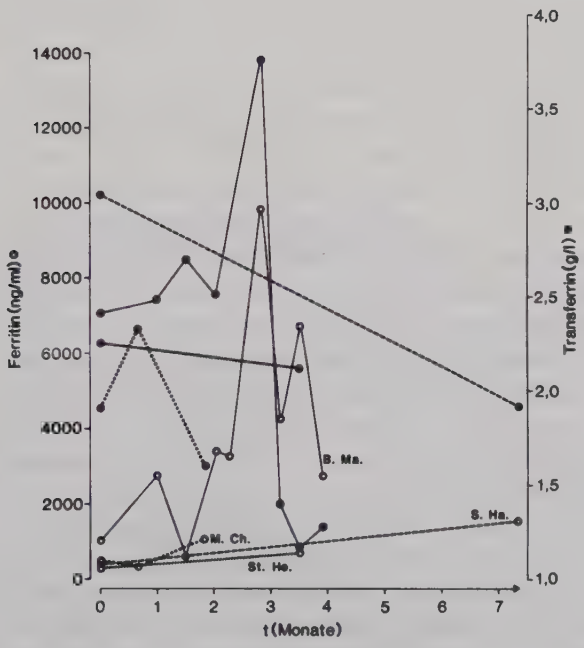



Abb. 38: Ferritin- und Transferrin-Konzentrationen bei 4 Patienten mit progredient verlaufendem M. Hodgkin.
——— Pat. B. Ma. ····· Pat. M. Ch.
——— Pat. St. He. ----- Pat. S. Ha.

Dieses Verhalten zeigt auch Abb. 38, die den Verlauf der Ferritin- und Transferrin-Konzentrationen von 4 Patienten zeigt, die innerhalb des Untersuchungszeitraumes eine Progression ihrer Grunderkrankung zeigten.

### 5.5.6. Ferritin und Transferrin bei CLL

Da es sich bei diesem Krankheitsbild um ältere Patienten handelt und hinsichtlich der Altersverteilung zwischen Männern und Frauen kein Unterschied besteht, dürfen die Ferritin-Konzentrationen mit einem Referenzbereich von 21 - 334 ng/ml als einheitlich verteilt betrachtet werden. Die Ferritin-Werte behandelter und unbehandelter Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie (Abb. 35) zeigten weder signifikante Unterschiede untereinander, noch gegenüber der Norm und zum Kollektiv behandelter Patienten mit Lymphogranulomatose. Die Konzentrationen "progredienter" Fälle (90 % anämische Patienten) waren sowohl signifikant gegenüber der Norm ($p < 0,05$) als auch gegenüber dem Gesamtkollektiv der Patienten mit CLL (U-Test, $p < 0,1$) erhöht. 80 % der Ferritin-Werte dieser Gruppe lagen über der Norm. Dagegen zeigten Patienten mit prognostisch günstigerem, "unverändertem" Verlauf zur einen Hälfte normale, zur anderen erniedrigte Konzentrationen. Die Erniedrigung der Werte konnte mit dem U-Test sowohl gegenüber der Norm (nur bei Frauen: $p < 0,05$), allen Patienten mit CLL ($p < 0,025$) und den "progredienten" Fällen ($p < 0,05$) statistisch gesichert werden.
Die Transferrin-Werte behandelter und unbehandelter Patienten (Abb. 36) lagen signifikant über ($p < 0,005$ bzw. 0,025) den Normalwerten von BAUER (20). Dieser statistische Unterschied ließ sich beim Vergleich mit den Normalwerten nach BECKER et al. (21) nicht mehr nachweisen (Tab. 18).

Mit 92 % über der oberen Normgrenze von 245 % erhöhten Werten lagen die Transferrin-Konzentrationen von Patienten mit "unverändertem" Bild der CLL signifikant über der Norm nach BAUER (20) ($p < 0,005$) bzw. nach BECKER (21) ($p < 0,025$) und den Werten behandelter und unbehandelter Patienten ($p < 0,05$) (Tab. 18). Die statistischen Berechnungen ergaben ferner eine hochsignifikante ($p < 0,025$) Erhöhung der Transferrin-Werte dieser Gruppe zur Gruppe der "progredienten" Fälle, die mit 50 % erniedrigten Werte (gegenüber BAUER (20)) deutlich niedriger lagen. Ließ sich auch kein signifikanter Unterschied zur Norm nachweisen, so waren die Werte signifikant ($p < 0,025$) gegenüber den Werten behandelter und unbehandelter Patienten erniedrigt. Der statistische Vergleich mit den Werten "progredienter" Hodgkin-Patienten brachte keine neuen Ergebnisse.

## 5.6. Coeruloplasmin

### 5.6.1. Befunde bei Normalpersonen

Als Referenzbereich wurde in dieser Arbeit der von BAUER (20) in unserem Laboratorium ermittelte Normwertbereich für Coeruloplasmin herangezogen:
0,16 g/l - 0,48 g/l ($x = 0,32$ g/l; $s = 0,08$ g/l).

### 5.6.2. Coeruloplasmin bei M. Hodgkin im Vergleich zum Normalkollektiv

Aus der Auswertung ausgeschlossen werden mußte eine Patientin mit unbehandelter Lymphogranulomatose, die sich zum Untersuchungszeitpunkt in der 6. SSW befand.

Die Coeruloplasmin-Werte behandelter und unbehandelter Patienten mit M. Hodgkin (Abb. 39) unterschieden sich nicht signifikant, obwohl 81 % der Konzentrationen unbehandelter Patienten über der Norm von BAUER (20) lagen. Behandelte Fälle zeigten diese Erhöhung nur noch in 39 % der Fälle. Die Erhöhung ließ sich für unbehandelte und behandelte Patienten gegenüber den Normalwerten von BAUER (20) sichern ($p < 0{,}005$) (Tab. 19).

### 5.6.3. Coeruloplasmin und klinische Stadien

Wie aus der Tab. 19 zu entnehmen ist, stiegen bei unbehandelten Patienten die Coeruloplasmin-Konzentrationen mit zunehmendem Ausbreitungsstadium. Die Werte dieser Patienten lagen nur in den klinischen Stadien I ($p < 0{,}05$) und III ($p < 0{,}005$) signifikant über den Normalwerten von BAUER (20). Die Konzentrationen des Stadiums IV lagen im Vergleich mit den anderen Stadien signifikant höher ($p < 0{,}1$, $0{,}05$, $0{,}005$). Nach Behandlung ließen sich zwischen den einzelnen klinischen Stadien keine Unterschiede in der Verteilung darstellen.

### 5.6.4. Coeruloplasmin und histologische Typen

Die Coeruloplasmin-Konzentrationen zeigten einen Anstieg vom "lymphozytenreichen" Typ mit 33 % über den "nodulärsklerosierenden" Typ mit 86 % zum "lymphozytenarmen" Typ mit 93 % über die Norm von BAUER (20) erhöhten Werten (Tab. 19). Die Erhöhung ließ sich nur beim Vergleich vom "Mischtyp" mit "lymphozytenreichen" Typ statistisch ($p < 0{,}025$) sichern.
Bei therapierten Patienten konnte hinsichtlich der Coeruloplasmin-Konzentrationen ein gegenteiliges Verhalten nachgewiesen werden. Mit prognostisch ungünstig werdender Histologie ergibt sich eine Tendenz zu niedrigeren Coeruloplasmin-Konzentrationen. Der Vergleich der einzel-

| | | Th | N | MW [g/l] | s [g/l] | BAUER >2s [%] | BAUER <2s [%] | BAUER Signifikanz |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | NK | | | | | | | |
| | Σ | u | 27 | 0,58 | 0,13 | 81 | 0 | ↑0,005 |
| | | b | 41 | 0,46 | 0,17 | 39 | 2,5 | ↑0,01 |
| STADIUM | I | u | 4 | 0,48 | 0,12 | 50 | 0 | ↑0,05 |
| | | b | 3 | 0,52 | 0,20 | 33 | 0 | n.s. |
| | II | u | 8 | 0,55 | 0,07 | 86 | 0 | n.s. |
| | | b | 8 | 0,42 | 0,16 | 37,5 | 0 | ↑ 0,1 |
| | III | u | 11 | 0,58 | 0,12 | 82 | 0 | ↑0,005 |
| | | b | 13 | 0,49 | 0,22 | 38 | 0 | ↑0,01 |
| | IV | u | 4 | 0,73 | 0,17 | 100 | 0 | ↑0,005 |
| | | b | 17 | 0,44 | 0,14 | 41 | 6 | ↑0,005 |
| HISTOLOGIE | LR | u | 3 | 0,45 | 0,10 | 33 | 0 | ↑ 0,1 |
| | | b | 4 | 0,60 | 0,36 | 50 | 0 | n.s. |
| | NS | u | 7 | 0,57 | 0,12 | 86 | 0 | ↑0,025 |
| | | b | 18 | 0,48 | 0,15 | 55 | 5,5 | ↑0,005 |
| | MT | u | 15 | 0,60 | 0,10 | 93 | 0 | ↑0,005 |
| | | b | 14 | 0,41 | 0,11 | 21 | 0 | ↑0,01 |
| | LA | u | 2 | - | - | - | - | - |
| | | b | 5 | 0,40 | 0,15 | 40 | 0 | n.s. |
| VERLAUF | VR | b | 16 | 0,38 | 0,06 | 6 | 0 | n.s. |
| | TR | b | 9 | 0,43 | 0,16 | 55 | 0 | ↑0,05 |
| | unv. | b | 10 | 0,51 | 0,16 | 40 | 0 | ↑0,025 |
| | Rez. | b | 9 | 0,43 | 0,18 | 44 | 11 | ↑ 0,1 |
| | PRO | b | 27 | 0,55 | 0,21 | 63 | 4 | ↑0,005 |
| CLL | Σ | | 17 | 0,52 | 0,19 | 47 | 0 | ↑0,05 |
| | | u | 4 | 0,43 | 0,16 | 25 | 0 | n.s. |
| | | b | 13 | 0,55 | 0,20 | 54 | 0 | ↑0,025 |
| | unv. | b | 12 | 0,59 | 0,22 | 58 | 0 | ↑0,005 |
| | PRO | b | 10 | 0,56 | 0,07 | 90 | 0 | ↑0,005 |

Tabelle 19: Mittelwert ($\bar{x}$), Streuung (s) und Anzahl der Coeruloplasmin-Konzentrationen, die über und unter der 2 s-Grenze des Normalkollektivs nach BAUER liegen (in % des Gesamtkollektivs) sowie statistische Testergebnisse zwischen Patienten- und Normalkollektiv. (Abk. s. "Zeichenerklärung")

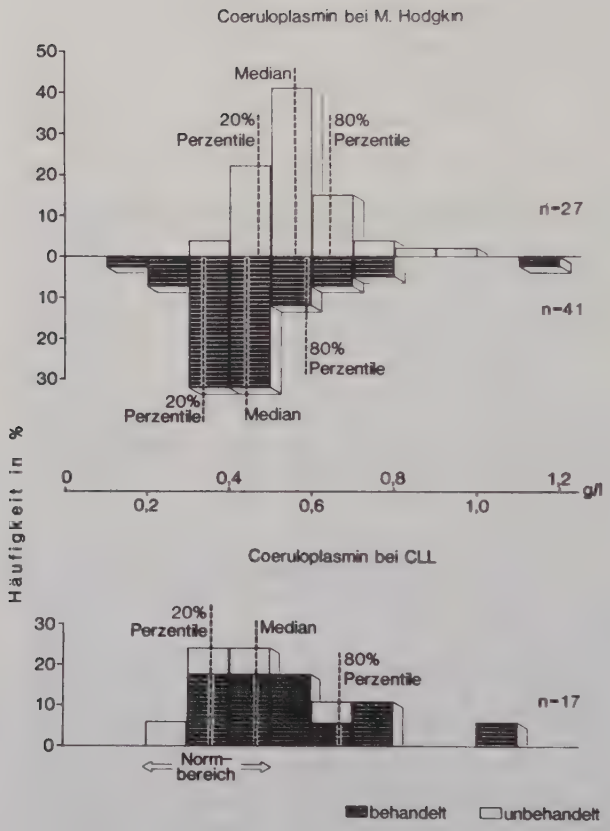



Abb. 39: Verteilung der Coeruloplasmin-Serum-Konzentrationen bei Patienten mit M. Hodgkin bzw. CLL.

nen Gruppen untereinander konnte aber einen statistisch signifikanten Unterschied ($p < 0,05$) nur zwischen Patienten mit "Mischtyp" und "nodulär-sklerosierendem" Typ nachweisen.

### 5.6.5. Coeruloplasmin und klinischer Verlauf

Die Coeruloplasmin-Konzentrationen tendieren zu höheren Werten mit sich verschlechternder Prognose (Abb. 40). Zeigten 15 der 16 Patienten mit "Vollremission" im Normalbereich von BAUER (20) liegende Werte, so lagen bei Patienten mit "unveränderter" Erkrankung 60 % und bei "progredienten" Fällen nur noch 33 % in der Norm und 63 % über der 2 s-Grenze (Tab. 19). Gegenüber Patienten mit "unveränderter" ($p < 0,01$) und "progredienter" Erkrankung ($p < 0,001$) lagen die Werte von Patienten mit "Vollremission" signifikant niedriger. Auch Patienten mit "Teilremission" zeigten signifikant niedrigere Werte ($p < 0,10$) als "progrediente" Patienten. 44 % der Patienten mit einem "Rezidiv" der Erkrankung boten über die 2 s-Grenze des Normbereichs nach BAUER ( 20 ) erhöhte Werte und lagen damit signifikant ($p < 0,01$) niedriger als "progrediente" Fälle.

### 5.6.6. Coeruloplasmin und CLL (Abb. 39)

Die Coeruloplasmin-Werte unbehandelter Patienten zeigten keinen signifikanten Unterschied zur Norm und zu Patienten mit unbehandeltem M. Hodgkin. Die Konzentrationen behandelter Fälle lagen signifikant über der Norm von BAUER (20) ($p < 0,025$). In Abhängigkeit vom klinischen Verlauf lagen die Serumspiegel von Patienten mit "unveränderter" und "progredienter" CLL nicht nur signifikant über der Norm ($p < 0,005$), sondern auch über den Werten unbehandelter Patienten ($p < 0,10$). Ein statistisch zu sichernder Unterschied zwischen diesen beiden Verlaufsgruppen ließ sich nicht feststellen.

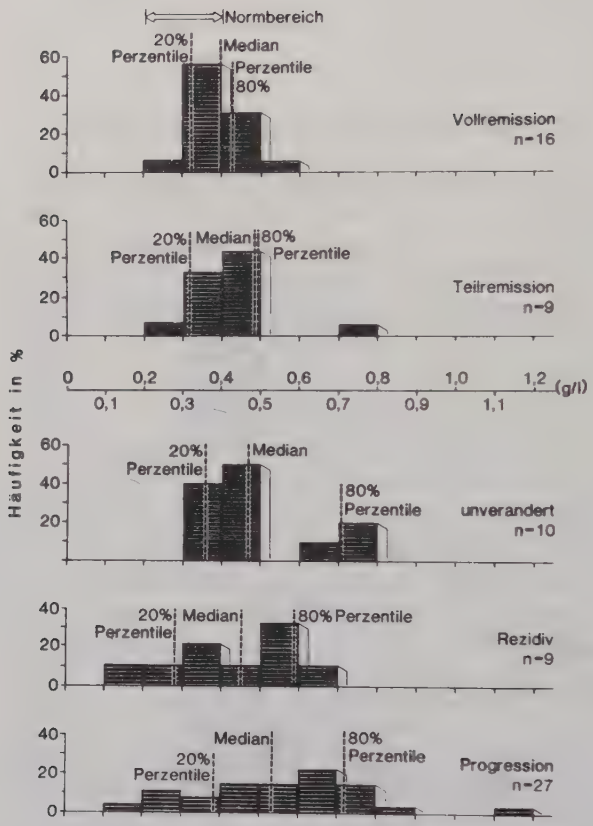



Abb. 40: Coeruloplasmin bei M. Hodgkin und klinischer Verlauf.

## 5.7. $\alpha_2$-Makroglobulin

### 5.7.1. Befunde bei Normalpersonen

Als Referenzbereiche für $\alpha_2$-Makroglobulin stehen uns die von BAUER (20) im eigenen Laboratorium bestimmten Normalwerte (20 - 40 jährige Patienten) (1,3 g/l - 2,8 g/l; $\bar{x}$ = 2,01 g/l; s = 0,37 g/l) und der von BECKER et al. an 150 klinisch gesunden Personen ermittelte Normbereich (1,2 g/l - 4,0 g/l; x = 2,61 g/l; s = 0,70 g/l) zur Verfügung. Da die beiden Angaben nicht gut übereinstimmen, ziehen wir für die statistische Berechnung wegen der größeren Fallzahl auch die von BECKER et al. (21) angegebenen Werte heran.

### 5.7.2. $\alpha_2$-Makroglobulin bei M. Hodgkin

Hinsichtlich der Verteilung des $\alpha_2$-Makroglobulins (Abb. 41) zeigten die unbehandelten Patienten eine signifikante Erhöhung gegenüber der Norm ($p < 0,005$) (Tab. 20), die sich auch nach Therapie nachweisen ließ. Behandelte Patienten zeigten trotzdem im t-Test eine signifikante Erniedrigung ($p < 0,025$) gegenüber den Patienten ohne Behandlung.

### 5.7.3. $\alpha_2$-Makroglobulin und klinische Stadien

Zwischen den einzelnen klinischen Stadien unbehandelter Patienten konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden, obwohl die Anzahl der,über die 2 s-Grenze des Normalkollektivs von BAUER (20) erhöhten Werte von 50 % im Stadium I über 87,5 % und 73 % zu 100 % im Stadium IV anstieg. Für die Stadien II bis IV ließ sich damit eine signifikante Erhöhung gegenüber der Norm sichern (Tab. 20). Auch bei den behandelten

| | | Th | N | MW [g/l] | s [g/l] | BAUER >2s [%] | BAUER <2s [%] | BAUER Signifikanz | BECKER >2s [%] | BECKER <2s [%] | BECKER Signifikanz |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | NK | | | | | | | | | | |
| | Σ | u | 27 | 4,01 | 1,70 | 78 | 0 | ↑0,005 | 37 | 0 | ↑0,005 |
| | | b | 41 | 2,85 | 0,86 | 46 | 2 | ↑0,005 | 10 | 2 | ↑ 0,1 |
| STADIUM | I | u | 4 | 4,23 | 2,91 | 50 | 0 | n.s. | 50 | 50 | n.s. |
| | | b | 3 | 2,80 | 1,27 | 33 | 0 | n.s. | 33 | 0 | n.s. |
| | II | u | 8 | 4,25 | 1,64 | 87,5 | 0 | ↑0,005 | 38 | 0 | ↑0,025 |
| | | b | 8 | 3,42 | 0,99 | 75 | 0 | ↑0,01 | 12,5 | 0 | ↑ 0,1 |
| | III | u | 11 | 3,49 | 1,15 | 73 | 0 | ↑0,025 | 27 | 0 | ↑0,025 |
| | | b | 13 | 2,75 | 0,88 | 54 | 0 | ↑0,01 | 8 | 0 | n.s. |
| | IV | u | 4 | 4,77 | 2,01 | 100 | 0 | ↑0,05 | 50 | 0 | ↑ 0,1 |
| | | b | 17 | 2,80 | 0,77 | 59 | 0 | ↑0,005 | 6 | 0 | n.s. |
| HISTOLOGIE | LR | u | 3 | 5,45 | 2,81 | 66 | 0 | ↑ 0,1 | 66 | 0 | n.s. |
| | | b | 4 | 3,29 | 0,90 | 50 | 0 | ↑ 0,1 | 25 | 0 | n.s. |
| | NS | u | 7 | 3,48 | 1,43 | 57 | 0 | ↑0,025 | 29 | 0 | ↑ 0,1 |
| | | b | 18 | 2,77 | 0,91 | 50 | 0 | ↑0,025 | 11 | 0 | n.s. |
| | MT | u | 15 | 3,92 | 1,61 | 87 | 0 | ↑0,005 | 33 | 0 | ↑0,005 |
| | | b | 14 | 2,97 | 0,91 | 50 | 0 | ↑0,025 | 7 | 0 | ↑ 0,1 |
| | LA | u | 2 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | | b | 5 | 2,47 | 0,43 | 20 | 0 | ↑0,05 | 0 | 0 | n.s. |
| VERLAUF | VR | b | 16 | 3,20 | 0,69 | 75 | 0 | ↑0,005 | 13 | 0 | n.s. |
| | TR | b | 9 | 2,52 | 0,39 | 33 | 0 | ↑0,005 | 0 | 0 | n.s. |
| | unv. | b | 10 | 2,70 | 0,89 | 40 | 0 | ↑0,025 | 10 | 0 | n.s. |
| | Rez. | b | 9 | 3,02 | 0,58 | 66 | 0 | ↑0,005 | 0 | 0 | n.s. |
| | PRO | b | 27 | 2,77 | 0,98 | 38 | 4 | ↑0,025 | 12 | 4 | n.s. |
| CLL | Σ | | 17 | 1,99 | 0,46 | 12 | 6 | n.s. | 0 | 6 | n.s. |
| | | u | 4 | 1,98 | 0,58 | 25 | 0 | n.s. | 0 | 0 | n.s. |
| | | b | 13 | 1,99 | 0,45 | 8 | 8 | n.s. | 0 | 8 | n.s. |
| | unv. | b | 12 | 2,31 | 0,44 | 16 | 0 | n.s. | 0 | 0 | n.s. |
| | PRO | b | 10 | 2,07 | 0,32 | 0 | 0 | n.s. | 0 | 0 | n.s. |

Tabelle 20: Mittelwerte ($\bar{x}$), Streuung (s) und Anzahl der $\alpha_2$-Makroglobulin-Konzentrationen, die über und unter der 2 s-Grenze des Normalkollektivs nach BAUER und BECKER liegen (in % des Gesamtkollektivs) sowie statistische Testergebnisse zwischen Patienten- und Normalkollektiv. (Abk. s. "Zeichenerklärung")

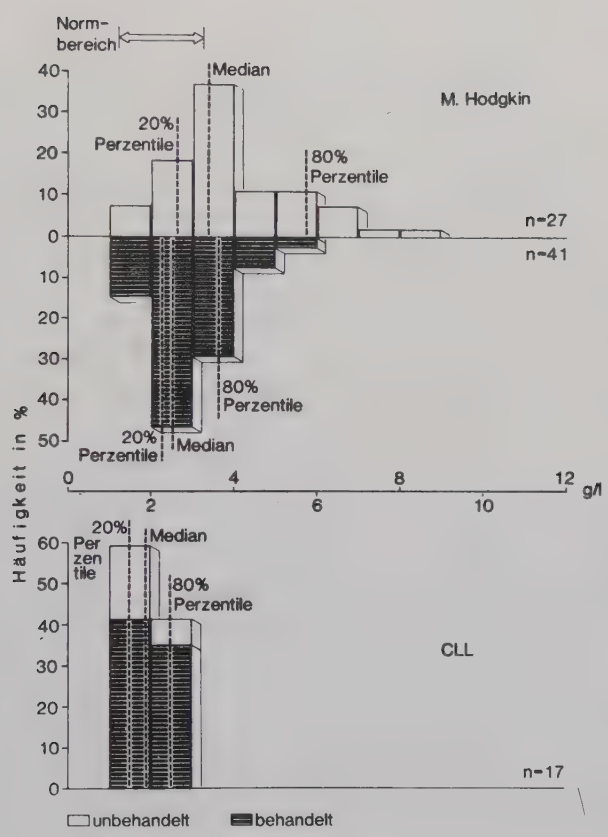



Abb. 41: Verteilung der $\alpha_2$-Makroglobulin-Serumkonzentrationen bei Patienten mit M. Hodgkin bzw. CLL.

Patienten ergab sich zwischen den einzelnen klinischen Stadien kein signifikanter Unterschied, wenngleich es wie im Gesamtkollektiv in den einzelnen Stadien durch die Behandlung zu einer signifikanten Erniedrigung der Werte kam.

### 5.7.4. $\alpha_2$-Makroglobulin und Histologie

Wie beim Gesamtkollektiv zeigte sich auch hier bei unbehandelten und behandelten Patienten eine signifikante Erhöhung der $\alpha_2$-Makroglobulin-Konzentrationen in allen histologischen Gruppen gegenüber dem Referenzkollektiv von BAUER (20), im Vergleich mit dem Referenzbereich von BECKER (21) lediglich eine deutliche Erhöhung der Serumwerte (Tab. 20). Es zeigte sich aber eine Abnahme der Werte bei therapierten Patienten mit "lymphozytenreicher" Histologie über Patienten mit "nodulärer Sklerose" und "Mischtyp" zu Patienten mit "lymphozytenarmen" Typ. Waren bei Patienten mit "lymphozytenreicher" Histologie im Vergleich zu BECKER 25 % der Werte erhöht, sank dieser Anteil bei "nodulärer Sklerose" auf 11 % bzw. bei "Mischtyp" auf 7 % und bei "lymphozytenarmer" Histologie lagen alle Werte im Normbereich. Für die "noduläre Sklerose" und den "lymphozytenarmen" Typ war nach Behandlung kein signifikanter Unterschied zum Referenzkollektiv von BECKER (21) mehr feststellbar (Tab. 20). Diese Abnahme war signifikant ($p < 0,05$) für Patienten mit "lymphozytenarmer" Histologie im Vergleich zu Patienten mit "lymphozytenreicher" Histologie.

### 5.7.5. $\alpha_2$-Makroglobulin und klinischer Verlauf

Patienten in "Vollremission" hatten in 75 % der Fälle über die 2 s-Grenze des Normalkollektivs von BAUER (20) erhöhte Werte (Tab. 20). Die Werte lagen signifikant über den Konzentrationen von Patienten in "Teilremission" ($p < 0,05$) und mit klinisch "unverändertem" und "progredientem" Verlauf ($p < 0,1$). $\alpha_2$-Makroglobulin-Serumspiegel bei "Erkrankungsrezidiven" lagen mit 66 % erhöhten Werten (Tab. 23) ebenfalls signifikant über den Werten klinisch "unveränderter" ($p < 0,05$) und "progredienter" ($p < 0,1$) Fälle. Die statistische Testung ergab für alle Verlaufsgruppen im Vergleich mit dem Kollektiv von BAUER (20) eine statistische Erhöhung der $\alpha_2$-Makroglobulin-Werte, die sich aber beim Vergleich mit den Werten von BECKER (21) nicht mehr nachweisen ließ (Tab. 20).

### 5.7.6. $\alpha_2$-Makroglobulin und CLL

Die $\alpha_2$-Makroglobulin-Konzentrationen lagen bei behandelten und bei unbehandelten Patienten weitgehend im Normalbereich, zeigten aber gegenüber Patienten mit M. Hodgkin eine hochsignifikante Erniedrigung ($p < 0,05$) (Abb. 41). Innerhalb der klinischen Verlaufsgruppen zeigte sich eine schwach signifikante ($p < 0,1$) Erhöhung der $\alpha_2$-Makroglobulin-Werte bei Patienten mit "unverändertem", d. h. "nicht behandlungsbedürftigem" gegenüber "progredientem" Verlauf, die sich auch bei der statistischen Testung mit dem Gesamtkollektiv behandelter Patienten mit CLL nachweisen ließ ($p < 0,05$). Unterschiede zur Norm konnten auch hier nicht festgestellt werden.

## 5.8. Saures $\alpha_1$-Glykoprotein

### 5.8.1. Befunde bei Normalpersonen

Als Referenzbereich für das saure $\alpha_1$-Glykoprotein wurde von uns der, von BECKER et al. (21) an 150 gesunden Personen ermittelte Normwertbereich von 0,40 g/l bis 1,40 g/l ($\bar{x}$ = 0,90 g/l; s = 0,24 g/l) herangezogen.

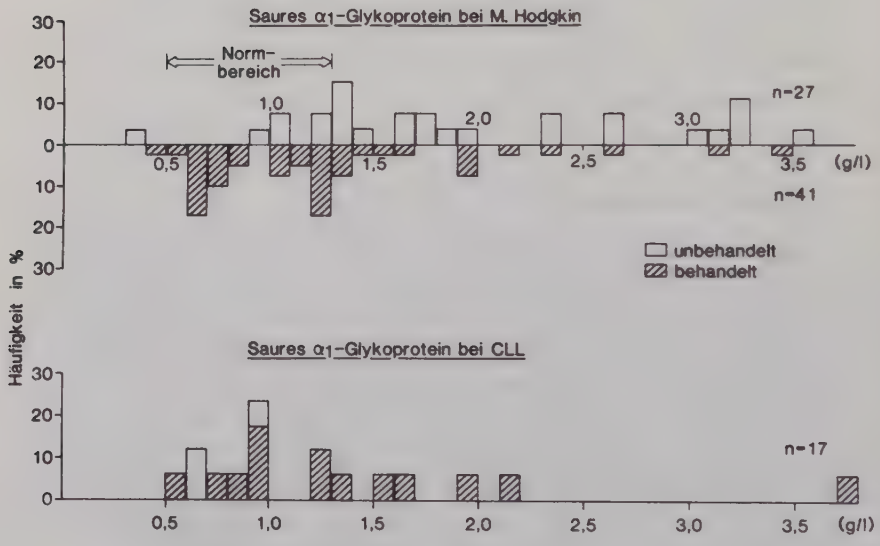



Abb. 42: Verteilung der sauren $\alpha_1$-Glykoprotein-Serumkonzentrationen bei Patienten mit M. Hodgkin bzw. CLL.

| | | Th | N | MW [g/l] | s [g/l] | > NB [%] | < NB [%] | Signifikanz |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | NK | | 150 | 0,90 | 0,24 | — | — | — |
| | Σ | u | 27 | 1,95 | 0,87 | 62 | 3,7 | ↑ 0,005 |
| | | b | 41 | 1,29 | 0,70 | 27 | 2,4 | ↑ 0,025 |
| STADIUM | I | u | 4 | 0,98 | 0,42 | 0 | 25 | n.s. |
| | | b | 3 | 1,14 | 0,41 | 0 | 0 | n.s. |
| | II | u | 8 | 1,64 | 0,73 | 50 | 0 | ↑ 0,025 |
| | | b | 8 | 1,11 | 0,71 | 25 | 12,5 | n.s. |
| | III | u | 11 | 2,16 | 0,69 | 73 | 0 | ↑ 0,005 |
| | | b | 13 | 1,46 | 0,77 | 38 | 0 | ↑ 0,01 |
| | IV | u | 4 | 2,96 | 0,73 | 100 | 0 | ↑ 0,005 |
| | | b | 17 | 1,45 | 0,77 | 29 | 0 | ↑ 0,005 |
| HISTOLOGIE | LR | u | 3 | 1,16 | 0,72 | 33 | 33 | n.s. |
| | | b | 4 | 1,54 | 0,83 | 50 | 0 | ↑ 0,1 |
| | NS | u | 7 | 1,78 | 0,77 | 57 | 0 | n.s. |
| | | b | 18 | 1,51 | 0,85 | 44 | 0 | ↑ 0,1 |
| | MT | u | 15 | 2,13 | 0,87 | 67 | 0 | ↑ 0,005 |
| | | b | 14 | 1,13 | 0,65 | 14 | 7 | n.s. |
| | LA | u | 2 | - | - | - | -- | - |
| | | b | 5 | 1,14 | 0,15 | 0 | 0 | n.s. |
| VERLAUF | VR | b | 16 | 0,79 | 0,36 | 6 | 19 | n.s. |
| | TR | b | 9 | 1,08 | 0,29 | 11 | 0 | n.s. |
| | unv. | b | 10 | 1,56 | 0,79 | 50 | 0 | ↑ 0,01 |
| | Rez. | b | 9 | 1,43 | 0,53 | 33 | 0 | ↑ 0,05 |
| | PRO | b | 27 | 1,88 | 0,68 | 65 | 0 | ↑ 0,025 |
| CLL | Σ | | 17 | 1,31 | 0,78 | 29 | 0 | ↑ 0,1 |
| | | u | 4 | 0,91 | 0,32 | 0 | 0 | n.s. |
| | | b | 13 | 1,44 | 0,85 | 38 | 8 | ↑ 0,025 |

Tabelle 21: Mittelwert ($\bar{x}$), Streuung (s) und Anzahl der $\alpha_1$-Glykoprotein-Konzentrationen, die über und unter des Normbereichs von BECKER liegen (in % des Gesamtkollektivs) sowie statistische Testergebnisse zwischen Patienten- und Normalkollektiv. (Abk. s. "Zeichenerklärung")

### 5.8.2. $\alpha_1$-Glykoprotein bei M. Hodgkin (Abb. 42)

Die Konzentrationen des $\alpha_1$-Glykoproteins lagen bei unbehandelten und behandelten Patienten signifikant über der Norm von 140 mg/100 ml ($p < 0{,}005$ bzw. $p < 0{,}025$). Die statistische Testung mit dem U-Test zeigte ferner, daß die Werte der unbehandelten Patienten (62 % erhöht) signifikant ($p < 0{,}001$) über den Konzentrationen behandelter Patienten (27 % über 140 mg/100 ml) lagen.

### 5.8.3. $\alpha_1$-Glykoprotein und klinische Stadien

Die $\alpha_1$-Glykoprotein-Konzentrationen stiegen bei unbehandelten Patienten signifikant mit zunehmender Ausbreitung von Stadium zu Stadium (Tab. 22).

| STADIUM | 1 | 2 | 3 | 4 |
|---|---|---|---|---|
| 1 | - | ↓ $p<0{,}1$ | ↓ $p<0{,}001$ | ↓ $p<0{,}025$ |
| 2 | | - | ↓ $p<0{,}1$ | ↓ $p<0{,}025$ |
| 3 | | | - | ↓ $p<0{,}05$ |
| 4 | | | | - |

Tabelle 22: Statistische Testergebnisse zwischen den klinischen Stadien bei M. Hodgkin bezüglich der $\alpha_1$-Glykoprotein-Konzentrationen.

Dabei stieg nicht nur der prozentuale Anteil über die Norm erhöhter Werte von 50 % im Stadium II über 73 % im Stadium III zu 100 % im Stadium IV (Tab. 21), sondern auch die prozentuale Erhöhung über den Normmittelwert von max. 80 % im Stadium I, zu max. 160 % im Stadium II, 260 % im Stadium III und 280 % im Ausbreitungsstadium IV (Abb. 42). Unter Therapie kam es zu einer signifikanten Erniedrigung der Werte für die Stadien II bis IV ($p < 0{,}1$; $0{,}025$; $0{,}05$), so daß signifikant erhöhte Konzentrationen an saurem $\alpha_1$-Glykoprotein nur noch in den Stadien III ($p < 0{,}025$) und IV ($p < 0{,}005$) zu finden

waren (Tab. 21). Signifikante Unterschiede innerhalb der Stadien konnten jetzt nur noch für Stadium II nachgewiesen werden, dessen Werte schwach signifikant ($p < 0{,}10$) unter denen des Stadiums III bzw. IV lagen.

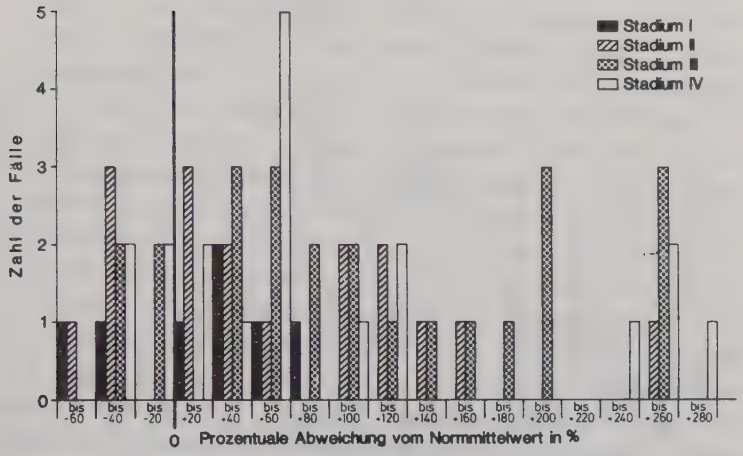



Abb. 43: Prozentuale Abweichung des $\alpha_1$-Glykoproteins vom Normmittelwert bei Patienten mit M. Hodgkin in Abhängigkeit von den klinischen Stadien (Normbereich $\pm$ 53 %).

## 5.8.4. $\alpha_1$-Glykoprotein und histologische Typen

Zwischen den einzelnen histologischen Typen konnte kein Unterschied festgestellt werden. Unbehandelte Patienten mit "nodulär-sklerosierendem" oder "Misch"-Typ zeigten 57 % bzw. 67 % erhöhte Werte. Die Glykoprotein-Konzentrationen der Patienten mit "Mischtyp" lagen somit signifikant ($p < 0{,}005$) über der Norm (Tab. 21). Behandlung führte nur bei diesen Fällen zu einer signifikanten

($p < 0,001$) Abnahme in den Normbereich. Patienten mit "lymphozytenreicher" Histologie hatten nach Therapie sogar schwach signifikant ($p < 0,1$) gegenüber der Norm erhöhte Werte.

### 5.8.5. $\alpha_1$-Glykoprotein und klinischer Verlauf (Abb. 44)

Die $\alpha_1$-Glykoprotein-Serumkonzentrationen von Patienten in "Vollremission" waren gegenüber der Norm nicht signifikant verändert. Die Patienten in "Teilremission" ($p < 0,025$), mit "unverändertem", "rezidivierendem" ($p < 0,005$) oder "progredientem" ($p < 0,001$) Bild der Lymphogranulomatose zeigten gegenüber den Patienten in "Vollremission" erhöhte Konzentrationen. Mit schlechter werdender Prognose erhöhten sich die Glykoprotein-Werte, so daß die Werte der Patienten mit der Verlaufsbeurteilung "unverändert" ($p < 0,01$), "Rezidiv" ($p < 0,05$) oder "Progression" ($p < 0,025$) signifikant über die Norm erhöht waren (Tab. 21). Die höchsten Serumspiegel konnten bei "progredienten" Patienten nachgewiesen werden, deren Glykoprotein-Konzentrationen signifikant über denen von Patienten in "Teilremission" ($p < 0,001$) und mit "Rezidiv" ($p < 0,05$) lagen.

### 5.8.6. $\alpha_1$-Glykoprotein und CLL (Abb. 42)

Unbehandelte Patienten mit CLL zeigten überwiegend normale Werte, während behandelte Patienten signifikant über die Norm erhöhte Werte ($p < 0,025$) hatten (Tab. 21). Zwischen den behandelten und den unbehandelten Patienten ließ sich jedoch kein signifikanter Unterschied feststellen. Gegenüber Patienten mit M. Hodgkin konnte nur bei den unbehandelten Patienten mit CLL signifikant ($p < 0,01$) niedrigere Konzentrationen nachgewiesen werden (Abb. 42). Patienten mit "progredienter" CLL zeigten

signifikant ($p < 0,01$) höhere $\alpha_1$-Glykoprotein-Konzentrationen als Patienten mit "unverändertem", d. h. nicht behandlungsbedürftigem Bild der Erkrankung.

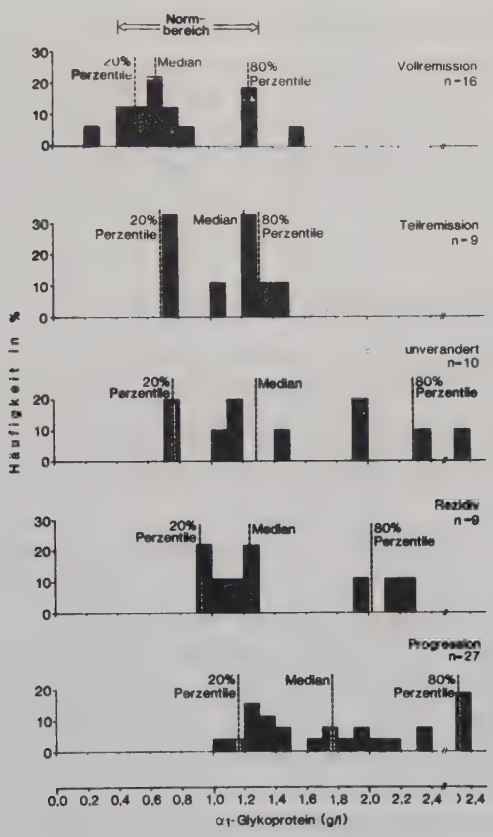



Abb. 44: $\alpha_1$-Glykoprotein bei M. Hodgkin und klinischer Verlauf.

## 5.9. Complement $C_3$ und CRP

### 5.9.1. Referenzbereich

Als Referenzbereich für $C_3$ wurde der von BECKER et al. (21) in seinen Untersuchungen festgelegte Bereich von 80 - 140 ng/100 ml ($x$ = 110 mg/100 ml; $s$ = 20 mg/100 ml; $n$ = 150) herangezogen. Für das C-reaktive Protein (CRP) gelten Serumkonzentrationen unter 0,5 mg/100 ml als normal.

### 5.9.2. $C_3$ und CRP bei M. Hodgkin

Nur bei einem der 27 unbehandelten Patienten mit M. Hodgkin lag die CRP-Konzentration unter der unteren Nachweisgrenze von 0,3 mg/100 ml (Abb. 45). 89 % zeigten aber über 0,5 mg/100 ml erhöhte Werte. Analog dazu lagen 50 % der $C_3$-Serumspiegel über der 2 s-Grenze von 150 mg/100 ml und zeigten damit eine signifikante Erhöhung gegenüber der Norm ($p < 0{,}005$) (Tab. 23). Zwischen den beiden Serumproteinen $C_3$ und CRP konnte bei dem Gesamtkollektiv der Patienten eine schwache Korrelation festgestellt werden (Abb. 46, 47). Durch die Therapie kommt es bei beiden Proteinen zu einer signifikanten Abnahme (CRP: $p < 0{,}05$; $C_3$: $p < 0{,}025$) der Konzentrationen (Abb. 45). So konnten nach der Therapie nur noch bei 44 % erhöhte CRP-Spiegel nachgewiesen werden (gegenüber 89 % vor der Therapie). Obwohl 76 % der $C_3$-Werte nach der Therapie im und nur 22 % der $C_3$-Werte über dem Normbereich lagen, konnte weiterhin eine signifikante Erhöhung gegenüber dem Referenzkollektiv von BECKER (21) nachgewiesen werden ($p < 0{,}25$) (Tab. 22).

| | | Th | N | $C_3$ MW [g/l] | $C_3$ >2s [%] | $C_3$ <2s [%] | $C_3$ Signifikanz | CRP NB [%] | CRP >NB [%] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | NK | | 150 | 1,10 | - | - | - | - | - |
| | Σ | u | 27 | 1,56 | 48 | 0 | ↑0,005 | 11 | 89 |
| | | b | 41 | 1,22 | 22 | 2,4 | ↑0,025 | 56 | 44 |
| STADIUM | I | u | 4 | 1,11 | 0 | 0 | n.s. | 75 | 25 |
| | | b | 3 | 1,18 | 33 | 0 | n.s. | 67 | 33 |
| | II | u | 8 | 1,55 | 27,5 | 0 | ↑0,025 | 0 | 100 |
| | | b | 8 | 1,17 | 0 | 00 | n.s. | 63 | 37 |
| | III | u | 11 | 1,59 | 64 | 0 | ↑0,025 | 0 | 100 |
| | | b | 13 | 1,30 | 23 | 0 | ↑0,01 | 46 | 54 |
| | IV | u | 4 | 1,95 | 75 | 25 | ↑0,05 | 0 | 100 |
| | | b | 17 | 1,26 | 23 | 77 | ↑ 0,1 | 53 | 47 |
| HISTOLOGIE | LR | u | 3 | 1,35 | 33 | 0 | n.s. | 67 | 33 |
| | | b | 4 | 1,39 | 25 | 0 | ↑ 0,1 | 25 | 75 |
| | NS | u | 7 | 1,40 | 29 | 0 | n.s. | 0 | 100 |
| | | b | 18 | 1,26 | 28 | 0 | n.s. | 45 | 55 |
| | MT | u | 15 | 1,58 | 47 | 0 | ↑0,005 | 7 | 93 |
| | | b | 14 | 1,19 | 21 | 0 | n.s. | 64 | 36 |
| | LA | u | 2 | - | - | - | - | - | - |
| | | b | 5 | 1,04 | 0 | 0 | n.s. | 60 | 40 |
| VERLAUF | VR | b | 16 | 1,07 | 6 | 0 | n.s. | 87,5 | 12,5 |
| | TR | b | 9 | 1,08 | 11 | 0 | n.s. | 89 | 11 |
| | unv. | b | 10 | 1,32 | 20 | 0 | ↑0,01 | 40 | 60 |
| | Rez. | b | 9 | 1,29 | 11 | 0 | ↑0,05 | 11 | 89 |
| | PRO | b | 27 | 1,28 | 27 | 0 | ↑0,025 | 0 | 100 |
| | CLL | u | 4 | 0,95 | 0 | 0 | n.s. | 75 | 25 |
| | | b | 13 | 0,92 | 0 | 23 | ↓ 0,1 | 75 | 25 |

Tabelle 23: Mittelwert ($\bar{x}$) und Anzahl der $C_3$-Konzentrationen, die über und unter der 2 s-Grenze des Normalkollektivs liegen (in % des Gesamtkollektivs) sowie statistische Testergebnisse zwischen Patienten- und Normalkollektiv. Aufstellung der CRP-Konzentrationen, die im bzw. über dem Normalwert von 0,5 mg/100 ml liegen. (Abk. s. "Zeichenerklärung")

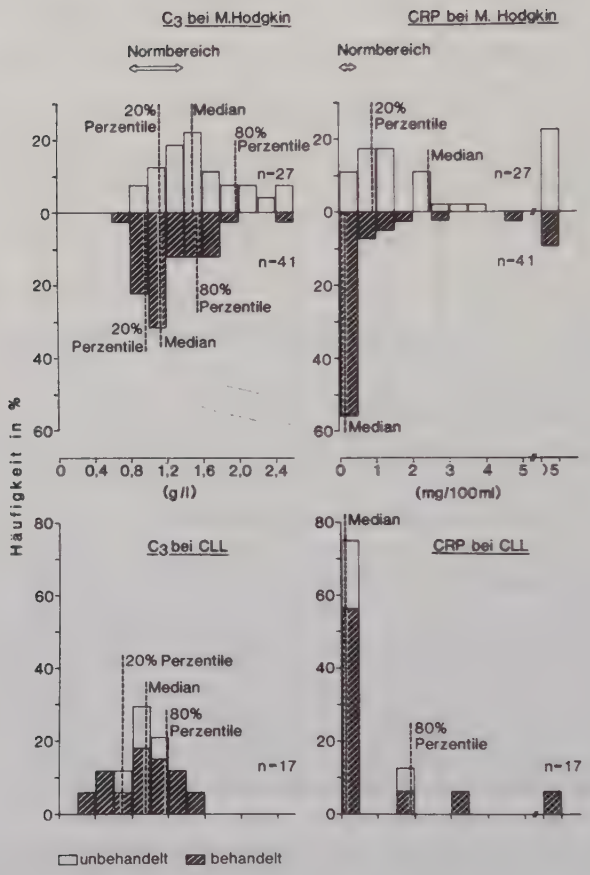



Abb. 45: Verteilung der $C_3$- und CRP-Serum-Konzentrationen bei Patienten mit M. Hodgkin bzw. CLL.

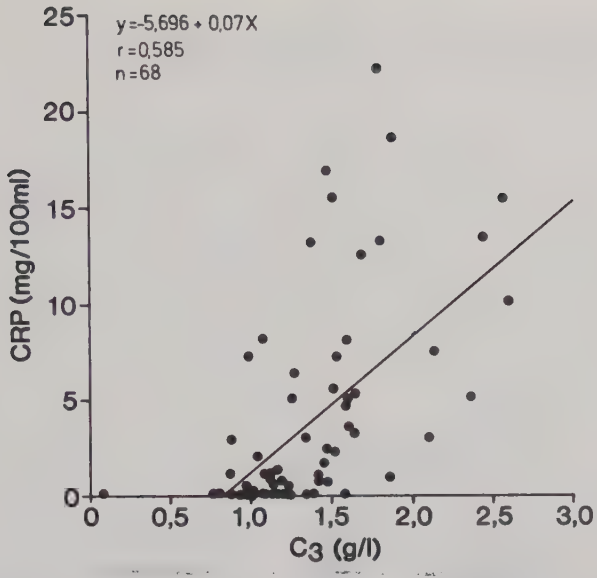



Abb. 46: Korrelation zwischen $C_3$ und CRP bei M. Hodgkin.

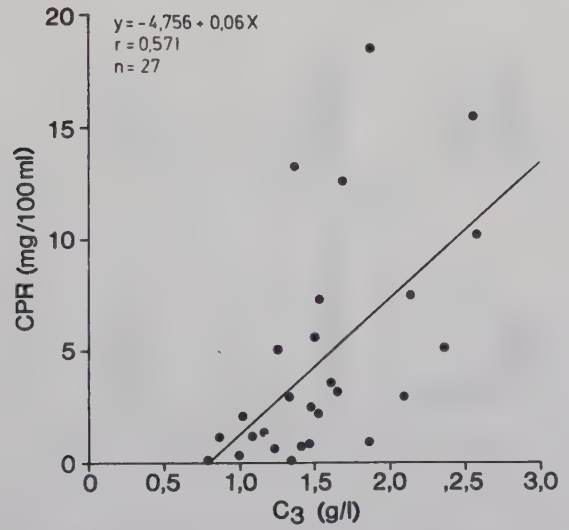



Abb. 47: Korrelation zwischen $C_3$ und CRP bei unbehandeltem M. Hodgkin.

## 5.9.3. $C_3$ und CRP bei M. Hodgkin in Abhängigkeit vom Ausbreitungsstadium (Abb. 48, 49)

Mit zunehmendem Ausbreitungsstadium steigen bei unbehandelten Patienten sowohl die $C_3$- als auch die CRP-Serumkonzentrationen (Abb. 48, 49). Lagen im Stadium I alle $C_3$-Werte innerhalb der Norm, so stieg der prozentuale Anteil über die 2 s-Grenze erhöhter Werte von 27,5 % im Stadium II auf 64 % im Stadium III und 75 % im klinischen Stadium IV (Tab. 23). Hinsichtlich der

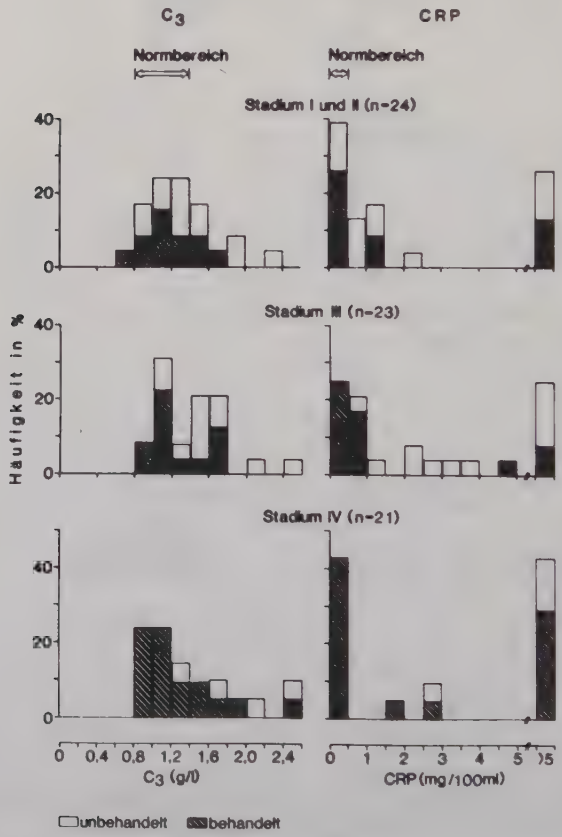



Abb. 48: $C_3$ und CRP bei M. Hodgkin und klinisches Stadium.

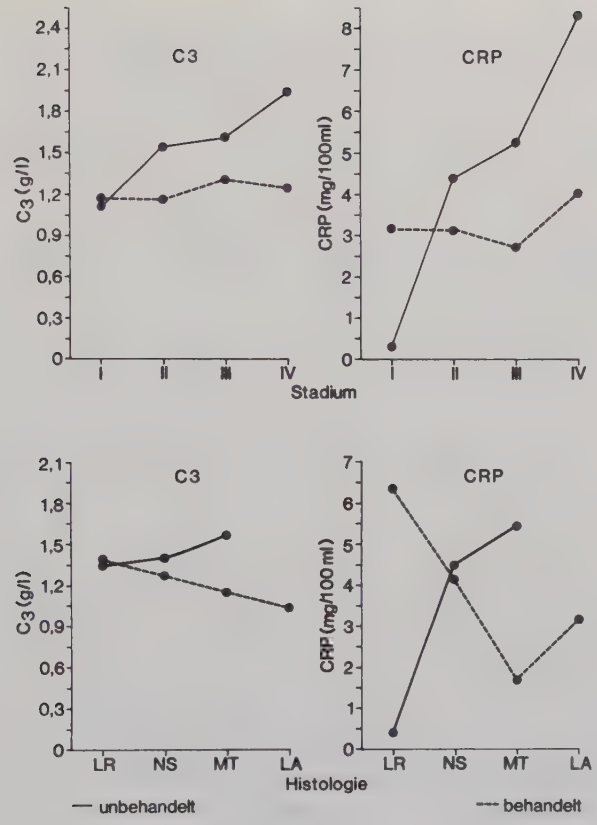



Abb. 49: $C_3$ und CRP bei M. Hodgkin in Abhängigkeit von Stadium und Histologie.

Verteilung der CRP-Serumwerte ergab sich, daß nur im Stadium I eine Konzentration unter der Nachweisgrenze und zwei Werte innerhalb der Norm lagen, während alle übrigen Konzentrationen über 0,5 mg/100 ml erhöht waren. Dabei zeigten die CRP-Konzentrationen mit größerem Ausbreitungsstadium graduell stärkere Erhöhungen. Die statistische Testung ergab, daß die Werte beider Serumproteine des Stadiums I signifikant unter den Werten der restlichen Ausbreitungsstadien lagen ($C_3$/CRP: $p_{I,\ II} < 0{,}005/0{,}1$ ; $p_{I,\ III} < 0{,}001/0{,}01$; $p_{I,\ IV} < 0{,}025$ /

0,05). Auch für die CRP-Serumspiegel des Stadiums II konnte eine schwach signifikante Erniedrigung ($p < 0,1$) gegenüber Stadium IV nachgewiesen werden. Der Vergleich mit dem Normalkollektiv erbrachte eine signifikante Erhöhung des Serumproteins $C_3$ im Stadium II ($p < 0,025$), III ($p < 0,025$) und IV ($p < 0,05$) (Tab. 23).

Bei behandelten Patienten ließen sich nicht nur signifikant niedrige $C_3$- bzw. CRP-Konzentrationen in den Stadien II - IV messen ($C_3$/CRP: $p_{II} < 0,1/0,05$; $p_{III} < 0,005/0,1$; $p_{IV} < 0,1/0,01$), auch die signifikanten Unterschiede innerhalb der einzelnen Stadien konnten jetzt nicht mehr nachgewiesen werden (Abb. 48, 49). Die $C_3$-Werte lagen weitgehend im Normbereich (Tab. 23), signifikante Erhöhungen ließen sich nur noch für Stadium III ($p < 0,01$) und IV ($p < 0,1$) feststellen. Waren bei unbehandelten Patienten nahezu alle CRP-Konzentrationen über 0,5 mg/100 ml erhöht, lagen bei behandelten Patienten 33 % der Fälle des Stadiums I, 63 % des Stadiums II, 46 % des Stadiums III und 53 % des klinischen Stadiums IV im Normbereich unter 0,5 mg/100 ml (Tab. 23). In den klinischen Stadien II, III und IV ließen sich schwache Korrelationen zwischen $C_3$- und CRP-Werten behandelter Patienten (r(abs)) = 0,638 bzw. 0,686 bzw. 0,691) nachweisen.

### 5.9.4. $C_3$ und CRP in Abhängigkeit vom histologischen Typ der Lymphogranulomatose (Abb. 49)

Die $C_3$-Serum-Konzentrationen unbehandelter Patienten lagen in 2 der 3 Fälle mit "lymphozytenreicher" und in 5 von 7 Fällen mit "nodulär sklerosierender" Form im Normbereich (Tab. 23). Patienten mit "Mischtyp" zeigten mit 47 % über die 2 s-Grenze erhöhten Werten nicht nur eine schwach signifikante Erhöhung gegenüber der Norm ($p < 0,1$), sondern auch gegenüber Konzentrationen der Gruppe "noduläre Sklerose". Demgegenüber waren

fast alle CRP-Konzentrationen von Patienten mit "nodulär sklerosierender" Form und "Mischtyp" über 0,5 mg/100 ml erhöht und lagen signifikant ($p < 0,025$ bzw. 0,01) über den weitgehend normalen CRP-Werten "lymphozytenreicher" Fälle.
Durch Therapie kam es bei "lymphozytenreichem" M. Hodgkin zu keiner signifikanten Änderung der $C_3$- und CRP-Serumspiegel, während bei den anderen histologischen Typen eine Erniedrigung der Werte, die nur für "Mischtyp" signifikant ($C_3$/CRP: $p < 0,01/0,001$) war, zu erkennen war (Tab. 23, Abb. 49). Die statistische Testung ergab für die größtenteils im Normbereich liegenden $C_3$-Konzentrationen lediglich für "lymphozytenarme" Fälle eine schwach signifikante ($p < 0,1$) Erniedrigung gegenüber Werten von Patienten mit "Mischtyp" bzw. "lymphozytenreicher" Form der Lymphogranulomatose ($p < 0,05$). Obwohl CRP die Tendenz aufweist, mit schlechter werdender histologischer Prognose an Konzentrationen abzunehmen, ließ sich lediglich eine schwach signifikante Erniedrigung ($p < 0,1$) der CRP-Werte von Patienten mit "Mischtyp" gegenüber "lymphozytenreichen" Fällen nachweisen.

Ein Zusammenhang zwischen den beiden Serumproteinen ließ sich nur bei Patienten mit "nodulärer Sklerose" feststellen (r(abs) unbehandelt = 0,9322; r(abs) behandelt = 0,7893). Ein Zusammenhang zur absoluten Anzahl peripherer Lymphozyten ließ sich nicht erkennen.

### 5.9.5. $C_3$ und CRP in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf

Patienten in "Vollremission" hatten in 94 % aller Fälle im Normbereich liegenden $C_3$-Werte und lagen damit signifikant unter den Werten von Patienten mit "unveränderter" ($p < 0,1$), "rezidiverender" ($p < 0,005$) und "progredienter" Erkrankung (Abb. 50). Die 8 Patienten mit "Teilremission" zeigten einen signifikanten Unterschied nur zur Gruppe "unverändert" ($p < 0,01$), nicht jedoch zu den

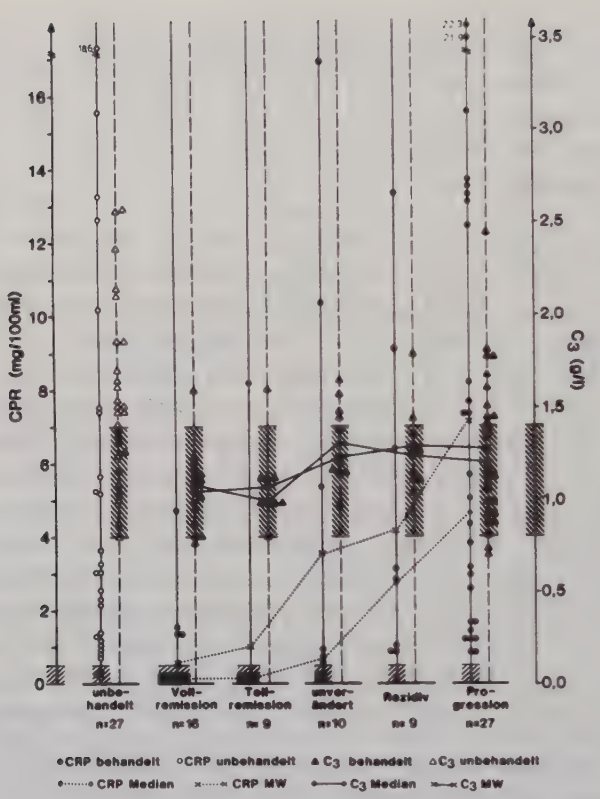



Abb. 50: $C_3$- und CRP-Einzelwerte bei M. Hodgkin (in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf).

anderen klinischen Verlaufsgruppen. Für die $C_3$-Werte von Fällen mit "unverändertem" M. Hodgkin, im "Rezidiv" oder "Progression" konnte zwar eine signifikante Erhöhung gegenüber dem Referenzkollektiv von BECKER (21) ($p < 0,01$ bzw. $p < 0,05$ bzw. $p < 0,025$) (Tab. 23), aber nicht innerhalb der Verlaufsgruppen nachgewiesen werden. Die CRP-Serumkonzentrationen von Patienten in "Voll-" oder "Teilremission" lagen weitgehend im Normbereich (Tab. 23) unter 0,5 mg/100 ml. Die Werte

lagen verglichen mit den anderen Verlaufsgruppen signifikant niedriger (Tab. 24).

| VERLAUF | VR | TR | unv | Rez | PRO |
|---|---|---|---|---|---|
| VR | - | n.s. | ↑ $p < 0,1$ | ↑ $p < 0,005$ | ↑ $p < 0,001$ |
| TR | | - | ↑ $p < 0,05$ | ↑ $p < 0,005$ | ↑ $p < 0,001$ |
| unv | | | - | n.s. | ↑ $p < 0,005$ |
| Rez | | | | - | ↑ $p < 0,1$ |
| PRO | | | | | - |

Tabelle 24: Statistische Testergebnisse zwischen den klinischen Verlaufsgruppen bei M. Hodgkin bezüglich der CRP-Serum-Konzentrationen.

Mit schlechter werdender Prognose stieg der prozentuale Anteil erhöhter Serumspiegel für CRP von 60 % bei "unverändertem" auf 89 % bei "rezidiverendem" M. Hodgkin. Die Konzentrationen von Patienten in "Progression" waren schließlich alle erhöht und lagen signifikant über den Werten aller anderen Gruppen (Tab. 24).
In allen klinischen Stadien bestand eine gewisse Korrelation zwischen beiden Proteinen:

- r(abs) = 0,8959 bei Patienten in "Teilremission",
- r(abs) = 0,8732 bei Patienten mit "rezidivierendem" M. Hodgkin und
- r(abs) = 0,6924 bei Patienten in "Vollremission".

### 5.9.6. $C_3$ und CRP bei CLL (Abb. 45)

Zwischen unbehandelten und behandelten Patienten bestehen bezüglich der $C_3$- und CRP-Konzentrationen keine signifikanten Unterschiede. Die Serumspiegel dieser beiden Proteine (Abb. 45) lagen auch weitgehend im Normalbereich (Tab. 23).

Statistische Unterschiede zu M. Hodgkin zeigten sich lediglich für die $C_3$-Werte behandelter CLL-Fälle in einer signifikanten Erniedrigung ($p < 0{,}005$). Außer einer Erhöhung der CRP-Werte "progredienter" Leukosefälle gegenüber den behandelten CLL-Patienten ($p < 0{,}05$) und Patienten mit "unverändertem" Bild der CLL ($p < 0{,}025$) konnten keine weiteren Signifikanzen gefunden werden. Auch konnte keine Korrelation beider Serumproteine festgestellt werden.

# 6. DISKUSSION

## 6.1. Störung der Immunität bei M. Hodgkin und CLL

In zahlreichen Untersuchungen konnte eine Störung der zellulären Immunität bei Patienten mit M. Hodgkin bereits im Anfangsstadium und bei behandelten Patienten nachgewiesen werden (77, 147). Hinsichtlich der Kutanreaktion vom verzögerten Typ, einem Prototyp der zellulären Immunität, konnte bei einem Großteil der Hodgkin-Patienten eine Anergie auf eine oder mehrere Allergene (z. B. Tuberkulin-, Mumps-Antigen, Candida albicans-Extrakt) gefunden werden (6, 106, 122, 128, 202, 231, 238, 239, 240, 242, 243, 266, 306). ELTRINGHAM (77) konnte mit dem chemischen Kontaktallergen 2,4 - Dinitrobenzol bereits im Frühstadium der Erkrankung eine kutane Anergie als Zeichen eines zellulären Immundefekts feststellen.
Auch die Transplantat-Abstoßungsreaktionen, die hauptsächlich auf zellulären Immunmechanismen beruht, ist bei Patienten mit Lymphogranulomatose pathologisch verzögert, protrahiert oder ganz fehlend. Die Lymphozyten - Transfer-Reaktion verlief, wie AISENBERG (5) zeigen konnte, bei Injektion von Hodgkin-Lymphozyten in gesunde Empfänger abgeschwächt, in Hodgkin-Empfänger weit über die Norm protrahiert. Die in vitro-Stimulierbarkeit der T-Lymphozyten mittels unspezifischer Antigene wie Phythämagglutinin (PHA), Convalin A (Con A) oder spezifischer Antigene wie Tuberkulin (PPD), Vaccina, E. coli, Candida oder zahlreichen Viren in der gemischten Lymphozytenkultur (MLC) war abhängig vom Ausmaß der Lymphogranulomatose (4, 34, 36, 56, 100, 126, 134, 169, 201, 245, 247, 258, 263, 283), jedoch auch im Frühstadium (LEVY 169) und auch bei Patienten in Vollremission (35, 62, 124, 169, 200, 202) herabgesetzt.

Auf den zellulären Immundefekt weist auch die charakteristische Empfänglichkeit der Hodgkin-Patienten gegenüber bestimmten Bakterien hin, die die zelluläre Abwehr stimulieren und eine granulomatöse Entzündung hervorrufen, wie z. B. Mykobakterien (SCHEURLEN 239, 240) und Brucella (239). Fakultativ pathogene Keime wie Listeria monocytogenes (256), Salmonella (1) und Nocardia wirken erst in einem, durch eine Grundkrankheit wie Karzinom, Lupus erythematodes, Organtransplantationen, Sarkoidose etc. geschwächten Organismus krankheitserregend.
Unter den viralen Infektionen, die gehäuft im Zusammenhang mit einem M. Hodgkin zu finden sind, stehen die Herpes zoster-Infektionen an erster Stelle. Nach ZEILE (307) stellt die Lymphogranulomatose diejenige Erkrankung des lymphoretikulären Systems dar, in deren Ablauf es am häufigsten zum Auftreten eines Herpes zoster kommt. Die Inzidenz, die in den letzten Jahren deutlich zugenommen hat, wird zwischen 3 und 8 % (22) und 25 % gegenüber einer Spontanerkrankungsrate von 0,22 % (303) angegeben. Dieser Zuwachs an Herpes zoster-Infektionen bei Hodgkin-Patienten wird nicht nur auf den zellulären Immundefekt der Grundkrankheit selbst, die erhöhte Überlebensdauer in Spätstadien, sondern auch auf die spezifische Therapie (immunsupprimierend) des M. Hodgkin zurückgeführt (kombinierte Chemo- und Strahlentherapie; Splenektomie kombiniert mit Chemotherapie (187) bzw. Radiatio (307); Radiatio (297)). Unter den Herpes-Viren kommt dem Epstein-Barr-Virus insofern besondere Bedeutung zu, als seine ätiologische Rolle für die Lymphogranulomatose diskutiert wird (66, 165, 198, 200, 228). Wenn auch bereits in der Normalbevölkerung eine hohe Durchseuchungsrate für dieses Virus vorliegt (200), konnten bei Patienten mit M. Hodgkin wesentlich höhere Titer gegen das Epstein-Barr-Virus nachgewiesen werden (165, 168, 198, 200, 228, 284). Es wird diskutiert, ob die erhöhten Titer Ausdruck humoralen Hyper-

aktivität, die die zelluläre Immundefizienz kompensieren soll, oder ob es aufgrund der zellulären Immundefizienz zu Viruspersistenz und -aktivierung und damit zu erhöhter Antikörperbildung kommt (165).
Die tatsächliche Inzidenz für Herpes simplex- oder Cytomegalie-Virusinfektionen ist wegen der hohen Zahl inapparenter Infektionen und unbemerkter Übertragungen schwer abzuschätzen, scheint aber bei Patienten mit M. Hodgkin nicht erhöht zu sein (193).
Die klinisch gewonnenen Hinweise eines T-Zell-Defektes bei Patienten mit Lymphogranulomatose im Zusammenhang mit vermehrt auftretenden viralen Infekten konnten auch von SKOVERNAUN-SORENSEN (258) in seinen Lymphozytenstimulationsversuchen gezeigt werden.
Unabhängig vom Erkrankungsstadium war die Anzahl transformierter Lymphozyten nach Stimulation mit dem Herpes simplex-, Cytomegalie- und Varizella-Zoster-Virus signifikant gegenüber normalen Kontrollbefunden erniedrigt.
Auf den zellulären Immundefekt weist ferner die Häufung fungaler Infekte (SINGER 257), z. B. Mykosen durch Cryptococcus neoformans (156), die trotz geringer Inzidenz in signifikanter Weise bei Hodgkin-Patienten auftreten (50, 127). Candida-Mykosen führen bei Patienten mit abgeschwächter Abwehr zu ernsten Komplikationen durch den Befall innerer Organe wie Lunge, Niere und Gehirn (50, 136, 202). Dagegen scheint eine auffallende Assoziation zwischen Aspergillose und M. Hodgkin nicht zu bestehen (127, 182, 218). Trotzdem sollte eine Aspergillose in die Differentialdiagnose mit einbezogen werden, wenn es sich um immunsupprimierte Patienten mit progredienten Lungeninfiltrationen handelt, die nicht auf ein Breitbandantibiotikum ansprechen.
Hinsichtlich der Protozoen-Infekte sind die Toxoplasmose und die Pneumocystis carinii-Pneumonie von erheblichem Interesse. Die klinisch meist inapparent verlaufende Toxoplasmose wird in zunehmendem Maße bei Patienten mit

Immunsuppression oder schwerer Grundkrankheit diagnostiziert (273, 285, 294). Einige Autoren fanden als häufigste Grundkrankheit eine Lymphogranulomatose (47, 285). Zwei charakteristische Befunde fallen bei der Toxoplasmose als infektiöse Komplikation einer malignen Grunderkrankung auf: Einmal der bevorzugte Befall des ZNS (47, 259, 277) in Form einer nekrotisierenden Enzephalitis, einer Meningoenzephalitis oder in Form einzelner bzw. multipler Herde - zum anderen das Auftreten einer zusätzlichen Infektion durch Viren, vor allem Herpes- und Cytomegalie-Viren, Bakterien oder Pilzen. Inwieweit therapeutische Maßnahmen einerseits und die Grundkrankheit andererseits auf die Manifestation einer Toxoplasmose Einfluß nehmen, ist nicht voneinander abzugrenzen.
In vielen Fällen wird die Diagnose einer Toxoplasmose erst post mortem anläßlich einer Obduktion gestellt (47, 64, 103, 276, 294). Da eine Therapie mit Sulfadiazinen und Pyrimethamin erfolgversprechend ist, ist es wichtig, bei atypischem Verlauf bzw. neurologischer Symptomatik einer Lymphogranulomatose auch eine Toxoplasmose diagnostisch in Betracht zu ziehen.
Die Häufigkeit der sehr seltenen Pneumocystis carinii-Pneumonie (290) bei Patienten mit Lymphogranulomatose schwankt zwischen 1,3 % (HUGHES (140)), 10,8 % (WALZER (290)) und 33 % (ROSEN (229)). Die immunsuppressive Therapie, die maligene Grundkrankheit selbst, möglicherweise Unterernährung bzw. Mangelernährung werden für die Zunahme dieser seltenen Erkrankung verantwortlich gemacht (140). Zusammenfassend zeigen Patienten mit M. Hodgkin vor allem Infektionen, die auf einen zellulären Immundefekt zurückzuführen sind.
Die humorale Immunität scheint im Gegenteil zur zellulären weitgehend intakt zu sein. Dafür sprechen die meist erhöhte bzw. normale Gamma-Fraktion der Serum-Elektrophorese (22, 184, 281). Die Titer der natürlichen Isoagglutinine Anti-A und Anti-B bzw. alpha- und

beta-Hämolysin zeigten weder vor noch nach antigener Stimulierung einen Unterschied zu Gesunden (19, 84, 151, 273). Lediglich bei langem Verlauf der Erkrankung oder im Endstadium (PATAKFALVI (202)) scheint es zu einer Konzentrationserniedrigung zu kommen.
Für die lange Zeit intakte humorale Antwort sprechen auch der normale Antistreptolysin-Titer und die Konzentration des Staphylokokken-Antigens (HARTL (128), GREENWOOD (123)). PATAKFALVI (202) fand bei Patienten mit einer Krankheitsdauer von 0 - 5 Jahren normale, bei der Gruppe mit einem Verlauf von 5 - 15 Jahren signifikant erniedrigte Titer.
Die Antikörperbildung auf einen spezifischen Reiz hin scheint trotz unterschiedlicher Ergebnisse lange Zeit intakt zu sein (3, 41, 137, 151, 248). JONES (145) konnte an einem interessanten Fall zeigen, daß die primäre IgM-Antikörperbildung insuffizient ist (übereinstimmend mit den Ergebnissen von KRULL (157)), wenn der Erstkontakt mit dem Antigen zu einem Zeitpunkt erfolgt, zu dem die Lymphogranulomatose bereits manifest ist. Andererseits ist die Antikörperbildung jedoch intakt, wenn der Erstkontakt mit dem Antigen vor Ausbruch der Erkrankung stattgefunden hat. Die Immunantwort auf eine Impfung mit Influenza A - bzw. - B-Vaccine ist gegenüber gesunden Kontrollpersonen erniedrigt (84, 85, 162). Übereinstimmend konnte von allen Untersuchern festgestellt werden, daß die Antikörperbildung in fortgeschrittenem Stadium ungenügend ist (Übersicht 155). Es besteht ferner ein Unvermögen, die Antikörpertiter über längeren Zeitraum hin aufrecht zu erhalten (3, 128, 151).

In der Klinik sprechen für eine ausreichend funktionsfähige humorale Antwort die, im Frühstadium nicht erhöhte Anfälligkeit für bakterielle Infektionen (137, 268), es sei denn, es bestehen prädisponierende Faktoren,

wie z. B. IgM-Mangel nach Splenektomie in Verbindung mit Chemotherapie (HANCOCK (123)) und/oder Strahlentherapie (WEITZMANN (291)), Alter unter 10 Jahren (HANCOCK (123)) und lymphozytenarmer Typ (FELD (90)). Erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium (CASAZZA (50), DURAND (73)) kommt es zu einer erhöhten Neigung, an bakteriellen Infekten zu erkranken und an deren Folgen zu sterben (57, 67, 91, 281). Laut CASSAZZA und HOERNI (50, 136) sind im Spätstadium in erster Linie Bakterien, und hier vor allem Problemkeime wie Staphylokokkus aureus, E. coli, Pseudomonas aeroginosa und Klebsiellen, die Krankheitserreger. Die bestehende erhöhte Disposition zu Infektionen im Spätstadium ist wahrscheinlich Folge der immunsuppressiven Therapie, könnte aber auch auf eine gestörte Immunitätslage im Spätstadium der Erkrankung oder eine Kombination beider zurückgeführt werden.
Die verminderte Immun-Antwortfähigkeit könnte folgendermaßen erklärt werden:

- durch eine verminderte Zahl von T-Lymphozyten
- durch eine endogene T-Zell-Funktionsstörung (116, 135, 237, 247, 253)
- durch Veränderungen in der Interaktion von "Suppressor-" und "Helfer-"Zellen (115, 116, 119, 135, 227)
- durch eine Anwesenheit von Faktoren im Serum, die das Immunsystem verändern (82, 96, 102).

Für eine verminderte Zahl an T-Lymphozyten spricht die bei der Lymphogranulomatose häufig anzutreffende Lymphozytopenie (3, 32, 34, 35, 36, 41, 138, 281, 282). Einige Befunde sprechen dafür, daß die periphere Lymphozytopenie durch eine verminderte Freisetzung aus lymphatischem Gewebe oder eine verkürzte Verweildauer der Lymphozyten im Blut verursacht wird.
In den Lymphknoten und in der Milz als Reservoir rezirkulierender T-Lymphozyten (33) war unabhängig vom histologischem Befall eine erhöhte Zahl von T-Lymphozyten

gefunden worden. De SOUSA (269) fand nicht nur, daß sich die Lymphozyten aus der Milz besser als Lymphozyten im Blut stimulieren lassen, sondern er postulierte auch die andauernde Eliminierung mitogen stimulierter Lymphozyten aus dem Blut durch die Milz von Hodgkin-Patienten. Damit ließe sich sowohl die Lymphozytopenie als auch die eingeschränkte Lymphozytenfunktion im Blut erklären (32, 33). Dafür sprechen auch die Befunde von BJÖRKHOLM (33), der eine umgekehrte Korrelation zwischen der Lymphozytenstimulationsfähigkeit durch Mitogene und dem Gewicht tumorinfiltrierter Milzen zeigen konnte.
Interessante Hinweise für eine endogene T-Lymphozytenfunktionsstörung konnte BOBBOVE (37) liefern, der den Prozentsatz von T-Zellen bei 42 unbehandelten Patienten mittels 'cytotoxicity assay' und mittels 'Spontan-E-Rosettenbildung' ermittelte. Der T-Zell-Anteil, mit Hilfe der ersten Methode bestimmt, unterschied sich nicht von dem des Normalkollektivs. Die Bestimmung mit der zweiten Methode ergab für die Kontrollpersonen keinen Unterschied, bei den Hodgkin-Patienten war jedoch der T-Zell-Anteil signifikant erniedrigt. Patienten, die eine verminderte E-Rosettenbildung aufwiesen, zeigten auch eine verminderte in vitro-Stimulierbarkeit mit PHA. Mehrere Erklärungen, warum ein Teil der Hodgkin-Lymphozyten nicht fähig ist, mit Schaferythrozyten Rosetten zu bilden, werden erwogen:

- Es werden nicht alle T-Lymphozyten von diesem Test erfaßt,
- es könnte ein blockierender Faktor, vielleicht das von LONGMIRE (172) entdeckte lymphozytotoxische IgD, das von Hodgkin-Milzzellen sezerniert wird, vorhanden sein,
- es könnte sich um eine Lymphozytenpopulation mit gestörter Funktion handeln.

Die Ergebnisse der E-Rosetten bildenden T-Lymphozyten reichen von Befunden mit vermindertem Anteil (37, 96, 102, 164, 224) rosettenbildender Zellen bis zu Normalbefunden (115, 237). Die differenten Ergebnisse könnten durch unterschiedliche Techniken bei der Durchführung der E-Rosettenbildung erklärt werden, zumal die Fähigkeit, mit Schafserythrozyten zu agglutinieren nur von bestimmten T-Lymphozyten (45) aufgebracht wird.

Im Zusammenhang mit einem endogenen T-Zell-Defekt muß auch die hohe Rate an sponataner Lymphozytentransformation gesehen werden, die durch eine erhöhte Inkorporation von radioaktiv markiertem Thymidin als Folge einer gesteigerten DNA-Synthese gezeigt werden kann (36, 194, 204, 206). PAUW (206) fand die höchste Transformationsrate bei low density-T-Lymphozyten, die unfähig waren, weder mit normalen noch mit Antikörper-Komplement-Komplexen angereicherten Schafserythrozyten E-Rosetten zu bilden (non E-/non EAC cells), und sprach von einer multifaktoriellen Beeinflussung der Lymphozytentransformation. Die erhöhte Transformationsrate kann auch nicht als kompensatorisch gesteigerte Lymphozytopoese bei Lymphozytopenie (241) erklärt werden, da De MULDER (194) keine unterschiedlichen Ergebnisse bei Patienten mit lymphozytenreichem und -armem Typ feststellen konnte. Patienten in klinischer Remission zeigen dagegen (204) normale Befunde. Die erhöhte Anzahl DNA-synthetisierender T-Lymphozyten könnte die Antwort der immunreaktiven Zellen auf ein Hodgkin-spezifisches Antigen sein (194). So zeigen auch durch Virusinfektion, Impfung und Transplantationsabstoßung stimulierte Lymphozyten hohe DNA-Synthese als Ausdruck spontaner Lymphozytentransformation (74). Der Anstieg der DNA-synthetisierenden Zellen in der Erholungsphase nach Chemotherapie ließe sich jedoch auf Vernichtung DNA-Synthese-supprimierender T-Lymphozyten (205) zurückführen (194).

Mehrere Untersucher stellten einerseits eine reduzierte Fähigkeit zu "cap-Formation", andererseits eine signifikant erhöhte Agglutinationsfähigkeit auf Convalin A von peripheren Lymphozyten fest und bringen diese Ergebnisse mit Membranveränderungen der Lymphozyten in Zusammenhang.
Die herabgesetzte Proliferationsfähigkeit der T-Lymphozyten auf Phytohämagglutinin kann am ehesten durch einen endognenen T-Zell-Defekt erklärt werden (247), da sorgfältige Isolierung der T-Lymphozyten einen suprimierenden Einfluß durch Monozyten oder Serumfaktoren unmöglich macht.
Der T-Zell-Immundefekt bei M. Hodgkin könnte auch auf eine ungleiche Verteilung von immunregulativen T-Zell-Untergruppen zurückzuführen sein (279). Menschliche T-Lymphozyten wurden mit serologischen Methoden (222) und durch die Identifizierung spezifischer Oberflächenrezeptoren für die Fc-Anteile der Immunglobuline (138) unterteilt. Zwei Klassen konnten unterschieden werden: zum einen T-Zellen mit Rezeptoren für das Fc-Fragment von IgG, sogenannte "IgG Fc receptor-bearing T-cells" ($T_\gamma$ -Zelle) und die zweite Gruppe mit Rezeptoren für Fc von IgM ($T_\mu$ -Zelle bzw. "IgM Fc receptor-bearing T-cells") (138). Für die beiden Arten von T-Zellen konnten unterschiedliche morphologische und funktionelle Kriterien gefunden werden: $T_\gamma$ -Lymphozyten besitzen Suppressorzell-Aktivitäten für B-Lymphozyten, $T_\mu$ - Lymphozyten jedoch "Helpercell"-Aktivitäten (138).
Diese strenge Unterteilung muß aber nach neueren Untersuchungen in Frage gestellt werden:

1) So konnte eine weitere Klasse von T-Lymphozyten, die Oberflächenrezeptoren für IgM und IgG besitzen, gefunden werden.
2) Auch auf B-Lymphozyten wurden Rezeptoren für Fc IgM nachgewiesen (224).
3) Die für $T_\gamma$ -Lymphozyten charakteristische Suppressorzellaktivität fand man auch bei gereinigten $T_\mu$ -Lymphozyten, die mit Convalin A stimuliert waren.

4) Mechanische Manipulation, Inkubation bei $4^{o}$ C und Behandlung mit niedrig konzentrierter Pronase- und Trypsinlösung (210, 246) veränderten ferner die Fc-Oberflächenrezeptoren der T-Lymphozyten.

In mehreren Studien (115, 116, 245) konnte gezeigt werden, daß bei einem Großteil der Patienten mit M. Hodgkin ein unterschiedliches zahlenmäßiges Verhältnis der beiden T-Lymphozyten-Klassen in Blut und Milz vorliegt. Ursächlich kommen unterschiedliche und veränderte Eliminierungs- und Freisetzungsvorgänge (224) durch die Milz als das Reservoir rezikulierender T-Lymphozyten (33) in Frage.

$T_{\gamma}$ -Lymphozyten werden aber nicht nur Suppressorzellaktivitäten gegenüber B-Lymphozyten zugeschrieben, sondern auch Einflüsse auf die sogenannte "spontane, zellabhängige Cytotoxizität" (SCMC), auf Killerzellen und die sogegenannte "antikörperabhängige, zellvermittelte Cytotoxizität" (ADCC) (116). Eine Beeinflussung von SCMC und ADCC konnte auch für "non-T, non-B" - oder auch genannt "third-population"-Zellen nachgewiesen werden (113). GUPTA (114) zeigte in seinen Versuchen einerseits bei peripheren T-Lymphozyten eine Verminderung der SCMC bei normaler T-Zell-ADCC, "non-T-cell-" SCMC und "non-T-cell-" ADCC-Ergebnissen, andererseits signifikant gegenüber peripheren "non-T-"-Zellen erniedrigte Werte für non-T-SCMC von T-Lymphozyten aus infiltrierter Milz.

Es ist ungewiß, ob der Verlust der "spontanen, zellvermittelten Cytotoxizität" von T-Lymphozyten auf endogenen T-Zell-Funktionsdefekten beruht oder das Ergebnis veränderter Suppressorzellaktivität und/oder Serumfaktoren ist. Einerseits konnte als Folge eines Zelldefektes weder ein Zusammenhang zwischen der erhöhten Zahl von peripheren T-Lymphozyten und T-Zell-SCMC, noch ein Unterschied in der T-Zell-SCMC des Blutes und der Milz bei der bekannten Umverteilung von $T_{\gamma}$ - und $T_{\mu}$ -Lymphozyten in Blut und Milz nachgewiesen werden, andererseits

scheint der direkte oder indirekt über Precusor- oder Suppressorzellen vermittelte, fördernde (z. B. Interferon) oder hemmende (z. B. Prostaglandin, Immunkomplexe) Einfluß von Serumfaktoren auf die SCMC durch die subtile Reinigung der T-Lymphozyten sehr unwahrscheinlich (114). Auch POSNER et al. stellt in seiner Arbeit (215) viele Befunde in Frage. Er untersuchte mit monoklonalen Antikörpern, die gegen die Oberflächenantigene lymphatischer Zellen gerichtet sind, die Anzahl aller peripheren T-Lymphozyten ($T_3^+$), der "Helper"-Zellen ($T_4^+ = T_\mu$), der Suppressor-T-Zellen ($T_5^+ = T_\gamma$), Monozyten ($M_1^+$) und aktivierter T-Zellen ($Ia^+$). Eine absolute und relative Verminderung zirkulierender T-Zellen ($T_3^+$) im Sinne einer Lymphozytopenie konnte er nur bei unbehandelten Patienten mit B-Symptomatik und bei asymptomatischen Patienten im fortgeschrittenen Stadium finden. Es ließ sich ebensowenig ein verändertes zahlenmäßiges Verhältnis der beiden T-Lymphozytenklassen ($T_4^+$, $T_5^+$) nachweisen. Das Fehlen aktivierter, d. h. Ia-Oberflächenrezeptoren bildender Zellen, wie sie auch nach Stimulation in in-vivo- und in-vitro-Versuchen (221) oder bei T-Lymphozyten nach Immunisierung, bei infektiöser Mononukleose etc. gesehen werden, spricht gegen die Aktivierung bestimmter T-Zell-Suppressor-Populationen. POSNER konnte in seinen Untersuchungen zwar die Lymphozytopenie im Blut nicht in voller Übereinstimmung mit anderen Autoren nachweisen, er fand aber eine relative Vermehrung der T-Zellen in der Milz von Hodgkin-Patienten. Die Ursache dieser unterschiedlichen T-Zell-Verteilung in einer Absonderung der Lymphozyten in der Milz zu suchen, muß wegen fehlendem Anstieg oder Rückverteilung bestimmter T-Zellen in der Verlaufsbeobachtung von Patienten vor und nach Splenektomie in Frage gestellt werden. Zur Erklärung der T-Zell-Funktionsstörungen muß ferner ein T-Lymphozyten unabhängiger Mechanismus in Erwägung gezogen werden, zumal POSNER zeigen konnte, daß ein Abfall der T-Zellen

von einem Anstieg nicht aktivierter Monozyten ($Ia^-M1^+$) begleitet wird (215).
Die Fähigkeit, sich in Seperationsverfahren an Glaswolle zu binden, ließ neben nicht haftenden Zellen, die größtenteils T-Lymphozyten sind, auch adherente Zellen unterscheiden, die die Proliferation von T-Lymphozyten in Zellkulturen abnormal hemmen (278). Den Hauptteil dieser adherenten Zellen bilden Monozyten, es kommen aber auch non-T-Lymphozyten in Frage (279). Monozyten wirken hemmend auf die Lymphozytenproliferation nach Stimulierung mit Phytahämagglutinin (108, 237, 253) und unterdrücken die Klonbildung von T-Zellen (108, 245).
Neben den lytischen Aktivitäten der Monozyten stellen ihre Fähigkeiten zur Chemotaxie, Phagozytose, Bakterienvernichtung und Immunregulation wichtige Aufgaben innerhalb des Immunsystems dar. Bei Patienten mit M. Hodgkin konnten aber für diese Monozyten nur reduzierte Potenzen für Phagozytose, Chemotaxie und Bakterizidie festgestellt werden. Dagegen wies PEHAMBERGER (207) unabhängig von der Aktivität der Lymphogranulomatose über die Zerstörung radioaktiv markierter, mit Antikörpern versehener menschlicher Erythrozyten (ADCC) eine erhöhte lytische Aktivität nach. Vielleicht kann dies als Antwort auf eine erhöhte Zahl von Tumorzellen oder auf ein bislang unbekanntes, infektiöses Agens gesehen werden, insofern als sich die Zahl absoluter Monozyten im Blut von Hodgkin-Patienten nicht von der Gesunder unterscheidet. HILLINGER (135) konnte für Monozyten eine signifikant höhere Suppressorzellaktivität nachweisen. Er fand im Gegensatz zu einer normalen 20 %igen Suppression eine Hemmung von 78 %, wenn er Hodgkin-Zellen mit Mitomycin-behandelten Responderzellen von Patienten unter Anwesenheit von Stimulatorzellen Gesunder zusammenbrachte. Über welche(n) Mechanismus (bzw. Mechanismen) die Monozyten bei der Lymphogranulomatose an der ausgeprägten und massiven

Immunsuppression beteiligt sind, bleibt unklar.

Der Einfluß auf die Suppression der T-Zellen könnte auch über Prostaglandin E erklärt werden, das von Monozyten synthetisiert wird (159, 189). Ferner konnte nicht nur der hemmende Einfluß von PGE auf die T-Lymphozyten-Funktion (71), sondern auch stark erhöhte PGE-Konzentrationen in Zellkulturen Hodgkin-Kranker nachgewiesen werden (108). Auch die Bildung von T-Zell-Klons, die von einer Precusor- d. h. Vorläuferzelle der T-Lymphozyten ausgeht, ist durch PGE hemmbar (38), da PGE nach Konversion zu PHA (38) die Proliferation und Differenzierung der Vorläuferzelle steuert (39). Da erhöhte PGE-Serumspiegel auch in Kombination mit einer hohen Rate an PHA - stimulierten Lymphozyten bei niedriger T-Zell-Klon-Bildung (245) gefunden wurden, muß auch an eine entgegengesetzte Beeinflussung verschiedener Lymphozytengruppen gedacht werden. Nach STOBO (267) wird die Proliferation von "high density"-T-Lymphozyten nach PHA-Stimulation durch Prostaglandin gehemmt, von "low density"-T-Lymphozyten jedoch gefördert.

Auch BOCKMANN (38) fand eine signifikant erniedrigte T-Zell-Klon-Bildung bei Lymphogranulomatose, die mit zunehmendem Ausbreitungsstadium weniger wurde. Reziprok dazu fand er erhöhte PGE-Konzentrationen, die mit einem RIA im zellfreien Überstand der Kulturen gemessen wurden und wofür die, in der Fraktionierung adherenten Monozyten verantwortlich zu machen sind. Da in Kulturen mit autologem Serum und nach Prostaglandinsynthesehemmung nur ein relativ konstanter Anstieg der Klonzahl zu verzeichnen war, muß an weitere Mechanismen der Suppression gedacht werden. Es kommt entweder in Frage

- ein, das Ausbreitungsstadium begleitender Verlust prostaglandinsensibler und -resistenter Zellen, oder
- die Verminderung der Precusorzelle durch andauernde PGE-Exposition, oder

- ein zweiter, prostaglandinunabhängier Mechanismus (38, 279), oder
- ein speziesspezifischer Vorläuferfaktor, der die Proliferation und Differenzierung der gemeinsamen Stammzelle von Monozyten/Makrophagen beeinflußt (38).

Dafür sprechen auch die Erkenntnisse, die TWOMEY (279) gewann. Die Entfernung adherenter Zellen aus der MNL vermindert die Suppression effektiver als die Zugabe eines Prostaglandinsynthesehemmers, so daß man an einen zweiten, prostaglandinunabhängigen Mechanismus denken muß. Die Immunantwort der T- und B-Zellen war nach Entfernung der Zellen zwar deutlich erhöht, aber normale Ergebnisse konnten dennoch nicht erreicht werden (endogener Defekt?). TWOMEY konnte auch nachweisen, daß ein erhöhter Anteil von qualitativ veränderten Monozyten in der MNL für die Immundefekte verantwortlich gemacht werden kann. Erhöhte Monozyten in der MNL bei einer nicht nachweisbaren Monocytosis im Blut (279), eine mangelnde Korrelation zwischen klinischen Parametern und den T-Zell-Defekten, die in vitro nachgewiesen werden, und die klinisch nicht erkennbare, sondern nur in der MNL nachweisbar eingeschränkte Immunglobulinsynthese deuten darauf hin, daß der hemmende Einfluß der Monozyten in vivo weniger ausgeprägt ist als in vitro. Das scheint auf die Vermehrung funktionell wirksamer Monozyten durch die Zellseparation zurückzuführen sein (279).

Pathogenetische Ursachen der gestörten Immunität dürfen nicht nur in der Anzahl und Aktivität bestimmter Suppressorzellen, sondern auch in der Ansprechbarkeit der Responderzellen auf immunregulative Einflüße gesucht werden (94, 107, 279). So scheinen einkernige Leukozyten von Hodgkin-Kranken eine erhöhte Ansprechbarkeit auf die von TWOMEY (279) beschriebenen, im Blut gesunder Personen nachgewiesenen Suppressorzellen, die die Proliferation allogenetischer Leukozyten be-

grenzen, zu besitzen (94). Diese Zellen zeigen eine Resistenz gegen Bestrahlung, Mitomycin-Behandlung und Inaktivierung durch Carageenan. Die histologische Analyse ergab, daß die Hemmung in 60 % der Fälle von Monozyten, bei den restlichen Fällen durch T-Lymphozyten verursacht wurde. Auch die Ergebnisse von VANHAELEN (283) unterstützen diese Theorie. Er arbeitete mit einem T-Lymphozyten aus dem Blut Gesunder, der Th 2-Antigen besitzt, resistent gegen Radiatio ist und in gleichem Verhältnis allogene und autologe Lymphozyten in der Proliferation hemmt. Convalin A aktiviert diese T-Zelle, die dann die Proliferation von Mitogen-stimulierten Lymphozyten hemmt. Die Lymphozyten Hodgkin-Kranker scheinen auf die Suppression durch Convalin A-stimulierte Lymphozyten, derer Aktivität sich nicht von derer Gesunder unterscheidet, ansprechbarer zu sein als normale Zellen. Diese erhöhte Sensibilität der Effektorzellen wurde mit zunehmendem Ausbreitungsstadium größer. Einflüsse von supprimierenden wie stimulierenden Serumfaktoren konnten aber nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden (283).

Die Rolle von Serumfaktoren für die Lymphozytenfunktionsstörung wurde von vielen Untersuchern zum Teil widersprüchlich erörtert (96, 190, 224, 238, 239, 245, 247). Die von Labor zu Labor oft unterschiedlichen Ergebnisse bei der Charakterisierung des/der Serumfaktors(en) kommen wohl durch variierende Techniken oder individuelle Unterschiede bei den Hodgkin-Patienten zustande (224). Der Einfluß der Serumfaktoren in in vitro-Versuchen auf die zelluläre Immunität läßt sich durch subtile Reinigung der Zellen und/oder Inkubation in fetalem Kälberserum zwar minimieren, aber nicht ganz ausschließen, da der (die) Wirkungsmechanismus(men) unbekannt ist (sind). Die Faktoren könnten membrangebunden sein (148, 247) und über eine Maskierung der Membranrezeptoren zu einer Zelloberflächenveränderung (148) führen oder nach Freisetzung in den Kulturen

direkt die Proliferationsfähigkeit der Zellen beeinflussen (247). Die normale Physiologie der Lymphozyten könnte sich auch nach langer Exposition mit bestimmten Faktoren (245) oder durch Aufnahme in die Zellen verändern (245).
Eine Reihe von Veränderungen der Serumbestandteile sind bei M. Hodgkin auch beschrieben worden (82, 96, 102, 245), wobei die Veränderung bei Patienten im Stadium III und IV größer als in den Stadien I und II sind (245).
LONGMIRE (172) entdeckte ein lymphozytotoxisches IgD, das von Hodgkin-Zellen sezerniert wird. Untersuchungen von GRIFFONI (111) sprachen für ein Lymphozytentoxin, während sich FUKS et al. (96) und RICCI et al. (224) in ihren Untersuchungen gegen ein solches Toxin aussprachen.
Im Serum Hodgkin-Kranker wurden auch erhöhte Mengen zirkulierender Immunkomplexe nachgewiesen (245). Da sich keine Korrelation zu den T-Zell-Defekten nachweisen ließ,und auch AMLOT (14) nur bei symptomatischen Patienten diese Komplexe nachweisen konnte, können sie nicht für die zellulären Immundefekte verantwortlich gemacht werden (224).
SCHEURLEN (238, 239) fand indirekte Hinweise für einen Lymphozytenhemmfaktor im Plasma von Hodgkin-Kranken, aber auch von anderen Karzinompatienten: Werden nämlich gesunde Lymphozyten im Plasma von Hodgkin-Patienten stimuliert, so ist ihre Transformationsfähigkeit eingeschränkt.
Als weiterer Serumfaktor, der nicht zu den Immunglobulinen gerechnet werden kann, könnte der E-Rosetten-Hemmfaktor (96, 97, 190) betrachtet werden: ein low density-Lipoprotein-Komplex, der ß-Lipoprotein, CRP und C 1 enthält und im Blut und der Milz Hodgkin-Kranker nachgewiesen wurde (30). Inkubation von Lymphozyten in fetalem Kälberserum (ohne E-Rosetten-Hemmfaktor) konnte die Fähigkeit zur Bildung von E-Rosetten wieder-

herstellen und die Proliferation auf Stimulation mit PHA merklich erhöhten (97).
Auch Ferritin, das in erhöhter Konzentration bei Hodgkin-Kranken nachgewiesen wird (144), scheint die E-Rosetten-Bildung als membranständiges Apoferritin zu hemmen (19o). Es wird von Monozyten und dem RES synthetisiert (27O). SCHULOFF (245) wies jedoch keine Korrelation der Ferritinserumspiegel mit den T-Zell-Defekten nach.
Neben den Einflüssen des Prostaglandins scheinen auch Veränderungen der Serum-Zink-Konzentrationen eine Rolle zu spielen. Der bei Hodgkin-Kranken erniedrigte Gehalt an Zink (Folge von Geweberückverteilungen) korrelierte mit der Locomotion, so daß Zink als Voraussetzung für die Chemotaxie anzusehen ist (245). Interferon dagegen wird ein fördernder Effekt auf die T-Lymphozyten zugeschrieben (114).

In der Literatur werden aber auch B-Lymphozyten-Defekte diskutiert. RÜHL (232) fand eine mangelhafte Stimulierbarkeit von B-Lymphozyten durch das Mitogen PWM. Er führte seine Ergebnisse entweder auf eine verminderte Zahl zirkulierender B-Zellen im Blut zurück, obwohl bekannt ist, daß bei der Lymphogranulomatose eine normale oder nur wenig verminderte Anzahl von B-Zellen nachzuweisen ist, oder auf einen endogenen B-Zell-Defekt zurück, da sich die Stimulierbarkeit der B-Lymphozyten auch in Anwesenheit normaler T-Zellen nicht erhöhen ließ. Seine Befunde stehen im Widerspruch zu der intakten humoralen Antwortfähigkeit der Hodgkin-Kranken und der, von uns und vielen anderen Untersuchern gefundenen Erhöhung der Immunglobulin-Konzentrationen. Analysiert man sein Patientengut, so findet man vornehmlich Patienten im Stadium III und IV und behandelte Fälle. Der Widerspruch wird dadurch entkräftet, daß einerseits eine Immunglobulin-Konzentrationsabnahme in fortgeschrittenem Ausbreitungsstadium der Lymphogranulomatose bekannt ist, andererseits die verminderte Stimulierbar-

keit auf therapiebedingten Ursachen beruhen könnte.

Die chronisch lymphatische Leukämie wird von DAMESHEK (65) als akkumulative Erkrankung funktionell mangelhafter Lymphozyten bezeichnet. In den meisten Fällen (98 %) handelt es sich um eine maligne Proliferation kleiner Lymphozyten mit B-Zell-Ursprung, wie anhand der Oberflächenmarker festgestellt werden kann. Die leukämischen Zellen besitzen auf ihrer Oberfläche eine kleine Anzahl von monoclonalen Immunglobulinen, die in geringerer Dichte als bei normalen B-Lymphozyten vorhanden sind (213): Rezeptoren für das Fc-Fragment von Immunglobulinen, Rezeptoren für $C_3$-Komplement (EAC-RFC) mit einem C 3d/C 3b Verhältnis von 3 : 1 (265) und in großer Zahl Rezeptoren für Mauserythrozyten (265). Ferner sind sie unfähig, E-Rosetten mit Schafserythrozyten zu bilden (SRFC) (7, 65, 216, 249, 265, 301).

Für einen funktionellen Defekt der Lymphozyten bei CLL spricht unter anderem:

- die verminderte Dichte der Immunglobulin-Determinanten der Einzellymphozyten, obwohl die Immunglobulin-Determinanten tragenden Zellen eine Vermehrung zeigen (185),
- eine verminderte Blastentransformation auf Mitogene, die für normale B-Lymphozyten wirksam sind, wie z. B. Pokeweed-Mitogen (55, 304) oder EBV, einem T-Zell unabhängigen Mitogen für B-Zellen (121) und
- die eingeschränkte Rezirkulationsfähigkeit der leukämischen Leukozyten (185).

Selbst in der Anwesentheit normaler bzw. autologer T-Zellen ist die Stimulationsfähigkeit (120) und die Immunglobulinproduktion (51) nach Exposition gegenüber PWM stark herabgesetzt. Gereinigte leukämische B-Zellen sind außerdem unfähig, Antikörper gegen Schafserythrozyten nach PWM-Aktivierung in der PFC ("direct plaque-forming cell assay") zu bilden, auch mit Hilfe von

T-Lymphozyten (88). Das entspricht der Feststellung von HAN et al. (121), daß B-Zellen von Patienten mit CLL unfähig sind, sich in Plasmazellen zu differenzieren. Diese leukämischen Zellen mit B-Ursprung sind sowohl unfraktioniert als auch angereichert schwache Stimulatoren für normale Zellen in der MLR (299). Es besteht insofern eine Korrelation mit der absoluten Zahl peripherer Lymphozyten, als bei relativ wenig peripheren Leukozyten eine hohe Stimulierbarkeit kombiniert mit vielen cytotoxischen Zellen, bei einer großen Anzal von Lymphozyten eine niedrige Stimulierbarkeit und keine cytotoxisch wirkenden Zellen gefunden wurden. Gleichzeitig konnte bei den wenigen Zellen viel Ia-Oberflächenantigen, bei den vielen Zellen wenig Ia-Antigen nachgewiesen werden. Mit zunehmender Anzahl peripherer Lymphozyten bei Patienten mit CLL scheint ein relativer Abfall der MLC stimulierenden Ia-Antigene auf den neoplastischen Lymphozyten parallel einher zu gehen. Das führt zu einer Verdrängung der normalen B-Zellen durch die leukämischen B-Lymphozyten, die weder stimulatorisch noch cytotoxisch wirken können. Da die Fähigkeit zur Stimulation durch das Histokompatibilitätsantigen HLA-D, die Bildung von cytotoxischen Zellen durch HLA-A, HLA-B und HLA-C codiert wird, scheinen die leukämischen Zellen eine Verminderung dieser Antigene zu besitzten (301). Da ferner ein Mangel an Makrophagen und irgendwelche Suppressormechanismen in den Populationen ausgeschlossen wurden (298), müssen die pathologischen MLR-Befunde für die B-Lymphozyten bei chronisch lymphatischer Leukämie wenigstens teilweise über endogene Zelldefekte erklärt werden. Die Veränderungen im LDH-Muster leukämischer B-Zellen (217) und im Karyogramm stimulierter B-Lymphozyten (98) können ebenfalls dahingehend interpretiert werden.

Als Folge des funktionellen Defekts der B-Lymphozyten sind bei CLL wie auch bei allen anderen neoplastischen Erkrankungen des B-Zell-Systems, und im Gegensatz zu

T-Zell-abhängigen Erkrankungen, eine überwiegende Störung der humoralen und weniger der zellulären Immunität zu erwarten. Auf die Störung der humoralen B-Zell-abhängiger-Immunität weisen bereits die lange bekannten Häufungen der bakteriellen Infektionen, besonders des oberen Respirationsstraktes hin. Die Infektionsneigung stellt bei CLL häufig ein initiales Symptom dar und ist nicht selten das führende Symptom während des gesamten Krankheitsverlaufes (185).

Bezüglich der funktionellen Integrität der T-Lymphozyten von Patienten mit B-Zell-CLL herrscht Ungewißheit. Obwohl die neoplastischen B-Zellen für die hohe Anzahl peripherer Leukozyten verantwortlich sind, und der Anteil der T-Zellen an den Gesamtleukozyten gegenüber der Norm vermindert ist, bleibt die absolute Zahl der verbleibenden, peripheren T-Lymphozyten dennoch erhöht (98, 217, 295).

Die Kutanreaktion vom verzögerten Typ wurde zwar als normal beschrieben. Die bei manchen Patienten verlängerte Abstoßungsreaktion von Hauttransplantationen brachte jedoch Hinweise für einen Defekt der zellulären Immunität.
Die in vitro-Funktionstests der peripheren T-Lymphozyten von Patienten mit CLL brachten kontroverse Ergebnisse. Auf Stimulation mit PHA zeigte sich entweder eine normale (88, 120, 304) oder eine erniedrigte Proliferationstendenz der T-Zellen (44, 92, 300).
FERNANDEZ (92) fand bei T-Lymphozyten von Patienten mit B-Zell-CLL nicht nur eine verminderte Proliferation auf PHA-Stimulation, sondern auch in der MLC. Nach Ausschluß eines globalen T-Zell-Suppressoreffektes auf normale Zellen, konnte er auch keine Prostaglandininduzierte Suppression nachweisen, da sich auch nach Indomentacinzugabe keine signifikant erhöhte Stimulationsrate ergab.

Angereicherte T-Zellen reagierten zwar besser auf PHA-Stimulation, eine normale Antwortfähigkeit ließ sich jedoch nicht nachweisen. Auch konnte eine Steigerung der Antwortfähigkeit mit Indometacin nicht festgestellt werden. Da auch die Funktion der Monozyten, die die Proliferation der T-Zellen auf PHA-Stimulation fördern, bei der CLL normal ist (120), muß der Defekt auf der T-Zelle selbst sitzen. Dafür spricht auch das pathologische LDH-Muster der T-Lymphozyten (217).

WOLOS (300) fand nicht nur einen kleinen Anteil von T-Lymphozyten im Blut, sondern auch eine schwache Stimulation durch PHA, die sich auch durch Anreicherung nicht signifikant erhöhen ließ. Aber nachdem die PHA-Proliferationsraten angereicherter T-Lymphozyten von gesunden Personen und Patienten mit CLL auf 100 % T-Zellen korrigiert waren, zeigte sich mit Korrelationskoeffizienten von 0,96 - 0,99 eine direkte Porportionalität der Proliferationsrate und der Anzahl an T-Lymphozyten in der Kultur. Auch die abgeschwächte Stimulationsfähigkeit der T-Zellen durch allogene Lymphozyten in der MLR wird wahrscheinlich über eine relative Verdünnung durch die neoplastischen B-Zellen bewirkt. Das Zusammenspiel der verschiedenen T-Zell-Untergruppen, die einerseits für die Proliferation, andererseits für die Erzeugung cytotoxischer Zellen verantwortlich sind, scheinen bei der CLL normal zu sein.

Da eine optimale Immunglobulinsynthese ohne eine intakte Interaktion von B- und T-Lymphozyten undenkbar ist (44), könnte die Störung der humoralen Immunität nicht nur auf endogene Defekte bei den B-Lymphozyten zurückzuführen sein, sondern auch auf Funktionsstörungen innerhalb des T-Zell-Systems. CALLERY (44) wies bei hochgereinigten T-Lymphozyten von Patienten mit CLL sowohl eine erniedrigte Proliferationsfähigkeit nach Mitogenstimulierung, als auch einen schweren Defekt in der Kooperation mit B-Lymphozyten bei der Synthese und Sekretion von Immunglobulinen nach. Neben der bekannten

zahlenmäßigen Verminderung der T-Zellen muß auch der Verlust einer T-Lymphozytensubpopulation mit "helper cell"-Aktivität und eine Hemmung von T-Suppressorzellen bei der Interpretation in Betracht gezogen werden.
Während FAUCI (88) fand, daß gereinigte T-Lymphozyten (bei CLL) normalen, allogenen B-Zellen nach PWM-Stimulation helfen können, in der PFC ("plaque forming cell") Antikörper gegen Schafserythrozyten zu bilden, und ebenso wie HAN (121) an eine normale $T_{CLL}$-Helferzell-Aktivität glaubt, sprach CHIORAZZI (53) von einem kompletten Mangel an T-Helferzell-Aktivität bei der Differenzierung normaler, antigeninduzierter B-Zellen in einem PFC-Ansatz. Auch HAN (121) konnte bei der PMW-induzierten, physiologisch monozytenabhängigen Immunglobulinproduktion durch B-Lymphozyten eine mangelnde T-Helferzell-Aktivität finden, die er einem endogenen Defekt zuschrieb. Defekte T-Helfer- und Suppressorzellen traten aber nur bei einer chronisch lymphatischen Leukämie von B-Zell-Typ mit non-$\gamma$-Phänotyp auf.
Dagegen sprach FAUGET (89) und NAGASAWA (195) von einer erhöhten T-Zell-Suppressoraktivität, ebenso wie KAY (150), der den erhöhten Anteil supprimierender T-Zellen für die schwache Immunglobulinsynthese verantwortlich macht. INOSHITA (141) konnte zwar auch vermehrt $T_{\gamma}$- und vermindert $T_{\mu}$-Zellen finden, Auswirkungen auf die Helfer-Suppressor-Zell-Aktivitäten konnte er ebensowenig wie eine gestörte T-Zell-Regulation bei der Differenzierung von B-Lymphozyten zu immunglobulinsynthetisierenden Zellen (CIg +) nachweisen, so daß er die Immunschwäche mehr auf einen endogenen Defekt der B-Zellen als auf eine inadäquate T-Helferzell-Aktivität oder andere Suppressorzellen zurückführte. Unter den T-Zellen mit Fc Rezeptoren für IgG könnte nur ein kleiner Teil in die Suppression einbezogen sein, so daß Verschiebungen des Verhältnisses von T-Zell-Untergruppen nicht unbedingt zu Veränderungen der Suppressoraktivität

führen müssen. Circulierende Immunkomplexe, wie sie auch von INOSHITA und MOD beschrieben wurden (186), können einen Verlust der Suppressionsfähigkeit bewirken.

Obwohl die T-Lymphozyten mit Fc IgG-Rezeptoren ($T_\gamma$ -Zellen) bei chronisch lymphatischer Leukämie vermehrt vorhanden sind und dem Phänotyp von Killerzellen entsprechen, konnte nach Entfernung der leukämischen Zellen mittels "SRBC rosetteforming cells" (RFCS) oder durch Zerstörung mit Anti-B-Zell-AK und Komplement trotz hoher Konzentrierung keine Aktivität der Killerzellen als "lytic units" (LU) gemessen werden (309). Obwohl der Prozentsatz Killerzell-sensibler, Target-binder Zellen (TBC) genauso wie die Bindung normal ist, muß die niedrige Killerzell-Aktivität durch die Anwesenheit einer kleinen Anzahl von CLL-Zellen, die die Zerstörung der $^{51}Cr$-markierten Killerzell-Target-Zellen hemmen, erklärt werden. Die Killerzellen könnten auch durch Interferon-aktivierte, allogenetische Lymphozyten zerstört worden sein. Interferonbehandlung erhöht zum einen die Killerzellaktivität, andererseits den Prozentsatz der Lymphozyten, die an die Killerzell-sensiblen Zellen binden (309). Ob die niedrige Aktivität der Killerzellen, die ein Tumorwachstum hemmen, primär vorhanden war und die Leukämie verursacht oder eine Folge der Leukämie ist, bleibt unklar.
Sicher jedoch ist, daß Patienten mit CLL eine hohe Inzidenz haben, an Zweitmalignomen zu erkranken (8 x höher für Hautneoplasien), genauso wie bei Patienten mit Chediak-Higashi-Syndrom, die einen Killerzell-Defekt haben, sich mit höherer Wahrscheinlichkeit später ein Lymphom entwickelt (118, 154).

Als weitere Parameter für die Funktionsfähigkeit des Immunsystems zählen die spontane (SLMC) und die antikörper-abhängige, zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC), die bei CLL sowohl bei E-Rosetten-bildenden T-Zellen

als auch E-Rosetten negativen B-Zellen vermindert sind (130). Als Ursachen werden leukämische Zellprodukte oder auch zirkulierende Immunkomplexe verantwortlich gemacht. Da der Anteil der Effektorzellen der non-T-cell-SLMC und ADCC bei Patienten mit CLL erniedrigt ist, muß auch eine Verdünnung durch leukämische Zellen in Betracht gezogen werden. Die in vitro-Behandlung mit leukozytensynthetisiertem Interferon führte zu einem Anstieg der SLMC und ADCC von T-Zellen, nicht aber der von non-T-Zellen. In diesem in vitro-Ergebnis und der von HERBERMANN beschriebenen Erhöhung der Killerzellaktivität könnte die Erklärung der therapeutischen Wirkung von Interferon zu suchen sein. Das zu Gunsten der $T_{\gamma}$ -Zellen verschobene Verhältnis der T-Zell-Gruppen untereinander wurde jedoch nicht beeinflußt, so daß Interferon mehr die vorher existierenden Funktionsdefekte korrigiert. Da der Anstieg der SLMC und der ADCC meistens bei den gleichen Patienten zu sehen war, scheinen die Effektorzellen für SLMC und ADCC einem Zellsystem zu entspringen, das verschiedene und unabhängige Funktionen vermittelt (213).

De VRIES (286) zeigte an einem Fall mit T-Zell-CLL, daß sich durch Zugabe des T-Zell-Wachstumsfaktors (TCGF), der aus PHA-stimulierten, einkernigen Zellkulturen gewonnen wird, nur von aktivierten T-Zellen absorbiert wird und die Proliferation lediglich unterhalten kann, die Proliferation erhöhte. Da sich die Stimulator- und Responderfähigkeit der $T_{CLL}$-Zellen vor TCGF-Zugabe durch Optimierung der Bedingungen nicht erhöhen ließ und ein Monozytenmangel ausgeschlossen wurde, fungieren entweder verbliebene, normale T-Lymphozyten als starke Suppressoren oder es liegt ein Mangel an TCGF zugrunde. Da sich aber auch mit mitogenfreiem TCGF, das normalerweise keine Proliferation in Gang bringen kann, gute Ergebnisse zeigen, müssen $T_{CLL}$-Zellen als Targetzellen für (fehlendes) TCGF aktiviert

sein. Vielleicht kam es im Rahmen der leukämischen Neoplasie zu einem Proliferationsverlust von T-Lymphotyten, die TCGF produzieren oder die TCGF-Produktion in bestimmten Responderzellen induzieren konnten (286).
Interessant ist ferner noch die Interaktion der malignen T-Zelle mit der erythropoetischen Stammzelle, die bei einem Patienten mit "Tr-Cell"-CLL gefunden wurde (195) und die gleichzeitig auftretende Erythrozytenaplasie und damit auftretende Anämie erklärt. Die von HAYWARD (130) gefundene Hemmwirkung der T-Lymphozyten mit Fc-IgG Oberflächen-Rezeptoren auf die erythropoetische Stammzelle und die B-Zell-Differenzierung scheint damit Ursache für die Hypogammaglobulinämie und die im fortgeschrittenen Stadium der CLL auftretende Anämie (St. III und RAI et al.) zu sein.

Da der Zustand der humoralen und zellulären Immunität vor der Manifestation der Leukämie bei den meisten Patienten unbekannt ist, bleibt die Frage offen, ob die Patienten mit CLL vor Manifestwerden der Erkrankung eine Störung der humoralen Immunität hatten oder ob diese mit der später auftretenden CLL im kausalen Zusammenhang steht. Beobachtungen über eine familiäre Häufung von Malignomen und/oder Infektanfälligkeit bereits vor vermutlichem Krankheitsbeginn können zur Vermutung führen, daß die Proliferation von neoplastischen Zellmutationen und somit die Entwicklung eines leukämischen Prozesses begünstigt, bzw. ermöglicht wird.

## 6.2. Die Immunglobuline G, A, M, D und E

Über das Verhalten der Immunglobuline konnten in früherer Zeit anhand der Gammazacke der Elektrophorese nur globale Aussagen getroffen werden. Eine Hypogammaglobulinämie ist bei Hodgkin-Patienten, die Spätphase ihrer Erkrankung ausgenommen, im allgemeinen selten

anzutreffen. Laut ULTMANN (281) kann allerdings im Spätstadium in ca. 50 % der Fälle eine Hypogammaglobulinämie nachgewiesen werden. Man schreibt dies dem Ersatz des normalen lymphatischen Gewebes durch Tumorgewebe und Therapieauswirkungen zu.
Neben normalen Gammaglobulin-Konzentrationen weisen Hodgkin-Patienten nach Untersuchungen von ULTMANN (281) in 40 % der Fälle erhöhte Gammaglobuline auf. Die erhöhten Globuline werden mit dem gehäuften Auftreten von Autoimmunerkrankungen, zum Teil mit der hypothetischen viralen Genese der Lymphogranulomatose und mit chronischen Infektionen während der Erkrankung in Verbindung gebracht (13, 238). Keine dieser Beziehungen ist bis heute jedoch bewiesen.
Erst seit Einführung der radialen Immundiffusion nach MANCINI et al. (178, 179) ist es möglich geworden, Unterschiede innerhalb der einzelnen Immunglobulin-Klassen gegenüber der Norm aufzudecken und Verlaufsbeobachtungen anzustellen.
Die Ergebnisse in der Literatur über die Immunglobuline differieren zum Teil, was mit Unterschieden in der Selektion des Patientengutes und in den Bestimmungsmethoden, mit Nichtbeachtung des histologischen Typs sowie eingeschlagener Therapie erklärt werden könnte. Viele Autoren, die die humorale Immunantwort zum Teil direkt durch die Bestimmung der Antikörper nach Antigenreiz, zum Teil indirekt durch die Bestimmung der Gammaglobuline bzw. Immunglobuline bei M. Hodgkin untersucht haben, fanden eine humorale Immunantwort, die lange Zeit während des Krankheitsverlaufes intakt oder nur partiell gestört zu sein schien (155). Nach unseren Untersuchungen zeigte das Gesamtkollektiv unbehandelter Patienten für alle Immunglobuline signifikant über die Norm erhöhte Werte. Durch die Behandlung kam es gegenüber den unbehandelten Patienten zu einer signifikanten Erniedrigung für IgA und IgE. Betrachtet man aber die Anzahl der Patienten, die über

dem Normalbereich liegen, ist von IgG mit 18 Patienten (= 43,9 %) über IgA mit 12 Patienten (= 29,3 %) zu IgM mit 9 Patienten (= 22 % der Fälle) eine abnehmende Tendenz zu beobachten. Umgekehrt steigt die Zahl der Patienten, deren Immunglobulin-Konzentrationen unter dem Normbereich liegen von IgG mit 9 Fällen (= 22 %) über IgA mit 10 Patienten (= 24,4 %) zu IgM mit 21 Fällen (= 51,2 %). Daraus zeigt sich, daß die IgM-Werte durch die Therapie am stärksten herabgesetzt wurden. Unsere Befunde entsprechen weitgehend den in der Literatur angegebenen Werten (155). Die meisten Autoren wie SCHEURLEN (238), AMLOT (13), WALDMANN (288) und STEIDLE (264) wiesen erhöhte Serumspiegel für die Immunglobuline G und A nach. Während in den Untersuchungen von PATAKFALVI (203) die IgG- und IgA-Konzentrationen bei Patienten mit einer Erkrankungsdauer unter 5 Jahren mäßig erhöht sind, liegen sie bei Patienten mit 5-jähriger Krankheitsdauer und mehr signifikant unter den Konzentrationen der Normalpersonen. Auch SAILER (147) gelangte zu diesen Ergebnissen. Unsere Ergebnisse bezüglich der Immunglobulin-M-Konzentrationen entsprechen denen von SCHEURLEN (238), WALDMANN (288) und RUBINSTEIN (231), während andere Autoren mehr oder weniger erniedrigte IgM-Spiegel fanden (155, 203, 235, 281). STEIDLE (264) wies auch signifikant erhöhte Werte für IgM nach.

Die Genese der Immunglobulin-Erhöhung, die im Anfangsstadium besonders ausgeprägt ist, konnte bislang nicht ausreichend geklärt werden. Einige Autoren sehen darin eine generalisierte Hyperreaktivität des RES, wie sie auch bei bestimmten chronischen Infektionen gesehen wird (287). Ein Vergleich des M. Hodgkin mit Neoplasien wie Non-Hodgkin-Lymphom einerseits und des M. Hodgkin mit Infektionskrankheiten wie "Infektiöse Mononucleose" bzw. "Immunoplastische Lymphadenopathie" andererseits (275), erbringt ein hohes Maß an Übereinstimmung zwischen der Lymphogranulomatose und den Infektions-

krankheiten. Noch deutlicher wird das bei der Gegenüberstellung von Merkmalen einer physiologischen Immunreaktion mit entsprechenden Phänomenen des M. Hodgkin, wie Hyperplasie des lymphatischen Gewebes, "Linksverschiebung", gesteigerte Lymphozytopoese mit Ausschwemmung großer lymphatischer Zellen ins Blut, Suppression durch ionisierende Strahlen und Zytostatika etc.
Grundlegend unterschieden sich beide Arten der Lymphoproliferation in ihrem jeweiligen Antigen. Bei der typischen Immunreaktion stimuliert das Antigen durch sein Erscheinen des Immunsystems, aktiviert es und beendet durch sein Verschwinden die hervorgerufene Immunreaktion. Es handelt sich hier um eine "selbstlimitierte Lymphoproliferation". Im Gegensatz dazu besteht bei der Lymphogranulomatose eine permanente Stimulation des lymphatischen Systems. Das Antigen verursacht keine selbstlimitierte Lymphoproliferation.
In diesem Sinne ist die Lymphogranulomatose im Vergleich zur physiologischen Immunreaktion atypisch.
Letztlich sind jedoch beim M. Hodgkin als atypische Immunreaktion beide Teile des lymphatischen Systems, das T- und B-Zell-System betroffen. Für die Beteiligung der T-Lymphozyten sprechen die oben angeführten Überlegungen (Lymphozytopenie, Defekte der zellulären Immunität, etc.), für die Beteiligung des B-Zell-Systems der Nachweis von Immunglobulin in und auf Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen, die Immunglobulinerhöhung im Blut sowie gelegentliche Defekte der humoralen Immunität (v. a. in Spätstadien der Erkrankung).

Im Rahmen der Immunglobulin-Erhöhung ist auch an einen Zusammenhang mit den bei der Lymphogranulomatose häufig anzutreffenden Autoimmunerkrankungen und Autoantikörpern zu denken (238).
Neuere Erkenntnisse zeigen, daß die Immunantwort des Wirtsorganismus gegen tumorassoziierte Antigene - möglicherweise im Sinne einer Toleranzdurchbrechung -

zytotoxische Reaktionen auch gegen nicht-neoplastische Körperzellen nach sich zieht.
Es wurde von einigen Fällen berichtet, daß unter bestimmten Bedingungen tumorassoziierte Antigene (68) von neoplastischen Zellen gebildet werden, und daß Antikörper gegen diese Proteine im Serum dieser Patienten vermehrt erscheinen. Bei M. Hodgkin scheint eine immunologische Reaktion gegen eine bislang noch nicht genau identifizierte und charakterisierte, transformierte Zelle stattzufinden (250). DÖLKEN (68) konnte mit einer Immunabsorptionstechnik Antikörper der IgG-Klasse aus dem Serum und der Milz (vor allem bei Infiltration) isolieren. Die Bildung dieses Antikörpers könnte durch einen Pool verschiedener Antigene induziert sein (Autoantikörper; Antikörper gegen das sog. "lymphoma associated antigen").

Die Immunglobulin-Erhöhung ist bei unbehandelten Patienten und bei Patienten im Anfangsstadium besonders ausgeprägt, zu einem Zeitpunkt, da die Neigung zu bakteriellen Infektionen nicht erhöht, und die Störung der zellulären Immunität noch geringer ist. Die Immunglobulin-Erhöhung ist demnach nicht als sekundäre Vermehrung im Rahmen gehäufter Infekte aufzufassen.
Die normale oder erhöhte IgG-Konzentration stimmt überein mit der Fähigkeit der Hodgkin-Patienten, eine normale sekundäre Immunantwort zu bilden. Die IgG-Erhöhung ist bei den Hodgkin-Patienten polykonal. Sie könnte eine Antwort auf einen antigenen Stimulus darstellen oder durch eine Begleitinfektion bedingt sein, sie könnte aber auch mit dem bisher hypothetischen ätiologischen Agens in Zusammenhang stehen. Die erhöhte IgA-Konzentration bei unbehandelten Patienten im Frühstadium könnte ferner auf retikolo-endotheliale Hyperaktivität hindeuten, wird aber auch, da sie zum Teil isoliert auftritt, mit Schleimhautinfektionen in Verbindung gebracht (287). Da erhöhte IgA-Konzentrationen auch bei anderen Tumoren (z. B. der Lunge, der Niere,

der Mamma, des Uterus und des Pharynx) gefunden werden, werden ihm eine Rolle in der humoralen Tumorabwehr zugeschrieben.

Die von uns bei behandelten Patienten signifikant niedriger gefundenen Werte stimmten mit den Ergebnissen anderer Untersucher (155, 279) überein. Die Beurteilung des therapeutischen Einflußes auf die Immunglobuline ist jedoch deshalb erschwert, weil bei verschiedenen Stadien und histologischen Typen unterschiedliche Therapieformen eingesetzt werden. Auch bei unserem Patientengut gab es 75 %, die mit Zytostatika alleine oder in Kombination mit Radiatio und/oder Splenektomie therapiert waren. Trotz unterschiedlicher Einzelbefunde fand der Großteil der Autoren (155) einen mehr oder weniger deutlichen Abfall der Immunglobuline nach Strahlentherapie, der vor allem für IgM signifikant ist (13, 36, 155, 235). Nach Untersuchungen von CHASKES fällt nach Ganzkörperbestrahlung das IgA am stärksten ab, was nach Meinung des Autors auf eine strahleninduzierte Schädigung der Darmmukosa mit dem hohen Prozentsatz IgA-produzierender Zellen zurückzuführen ist.
Durch Zytostatika-Therapie, die die Immunglobulinproduktion stärker stört, ist in erster Linie mit dem Abfall des IgM zu rechnen (13, 36, 155, 235). Dies mag zum einen an der kürzeren Halbwertzeit des IgM liegen, zum anderen an der verminderten Produktion, wie Radiojod-Untersuchungen ergeben haben. Das Verhalten der Immunglobuline G und A ist unterschiedlich, wobei IgA gelegentlich vermindert sein kann, und das IgG meistens unbeeinflußt ist. Im allgemeinen wird die initiale, induktive Phase der Antikörperbildung durch Strahlen, Cortison und einzelne Zytostatika beeinflußt. Die sich anschließende, proliferative Phase wird durch sämtliche gebräuchliche Zytostatika beeinflußt, sei es durch Eingriffe in den Zellstoffwechsel, in die Proliferationsphase der Plasmazellen und Lymphozyten, oder durch Zerstörung der Antikörperfunktion. Laborchemisch ist zunächst ein

IgM-Abfall, und zu einem späteren Zeitpunkt - wegen der längeren Halbwertzeit - auch ein IgG-Abfall festzustellen. Das Ausmaß, in welchem die Immunglobulin-Konzentrationen beeinflußt werden, hängt ab von den jeweils verwendeten Zytostatika, deren Kombination in Form einer Polychemotherapie, von der Applikationsweise, von der Dosis, der Kontinuität der Anwendung, vom Stadium, Alter und Zustand der Patienten (105).

Nach Splenektomie kommt es bei gesunden Erwachsenen zu einem zumindest zeitweiligen IgM-Abfall, der als Folge des Wegfalls immunglobulin-produzierender Zellen in der Milz angesehen wird. Bei den Hodgkin-Patienten ist diese Konzentrationserniedrigung jedoch nicht mehr bis zum Ausgangsniveau reversibel (36, 155, 264). Die Entfernung der Milz allein zieht keinen signifikant anhaltenden Effekt auf die Immunglobulin-Konzentration nach sich, wohl aber in Verbindung mit einer Therapie, wodurch der IgA- und besonders der IgM-Spiegel gesenkt wird (155). In kausalem Zusammenhang mit der Verminderung des IgM nach Splenektomie steht die Störung, gegen neue Antigene Antikörper zu bilden bzw. die erhöhte Infektanfälligkeit splenektomierter Erwachsener gegenüber Pneumokokken, geringer auch Meningokokken - bzw. Hämophilus-Septikämien (122). AMLOT (13) hat im Gegensatz zu den meisten keinen Unterschied zwischen dem IgM-Spiegel bei splenektomierten bzw. nicht-splenektomierten Hodgkin-Patienten nach Chemotherapie gefunden.

Die einzelnen klinischen Stadien zeigten in unseren Untersuchungen hinsichtlich der Serumkonzentrationen von IgG, IgA und IgM bei unbehandelten Fällen im Stadium II eine signifikante Erhöhung gegenüber der Norm, im Stadium III lag nur noch IgA signifikant über der Norm. Die IgG- und IgM-Werte waren jetzt nur noch stark erhöht. Mit zunehmendem Ausbreitungsstadium sind abnehmende Immunglobulin-Werte festzustellen. Lagen im Stadium II 75 % der IgG- und IgA-Werte und 63 % der IgM-Konzentra-

tionen unbehandelter Patienten über der oberen Normgrenze, so fanden wir diese Fälle im Stadium III für IgG-nur noch in 72 %, für IgA-in 64 % und für IgM-Serumkonzentrationen in 36 % der Fälle.
Bei der behandelten Gruppe findet man eine Abnahme der Immunglobulinkonzentrationen, die für IgG- im Stadium I, für IgA-im Stadium II und III und für IgM-Werte im Stadium II gegenüber dem unbehandelten Patientenkollektiv signifikant ist. Die Immunglobulin G-Werte sind trotzdem im klinischen Stadium II und III signifikant über die Norm erhöht. Die Abnahme ist für IgG bzw. IgM im klinischen Stadium IV gegenüber Stadium III signifikant ($p < 0{,}05$ bzw. $< 0{,}1$).
Entsprechende Ergebnisse wurden auch von SAILER (235), PATAKFALVI (203), AMLOT (13) und BORRASCA (40) mitgeteilt. Die auch hier wieder festgestellte, deutliche IgM-Verminderung steht in Einklang mit den Befunden, die eine stärkere Störung der primären Immunantwort im generalisierten Stadium als im Anfangsstadium beschreiben. Die IgM-Verminderung geht oft einem Abfall der anderen Immunglobuline voran (155). Nach AISENBERG (8) ist die Fähigkeit zur IgG-Antikörpersynthese lange erhalten. Insgesamt ist die Hauptursache für die Immunglobulin-Abnahme parallel zum Krankheitsfortschritt in der fortschreitenden Zerstörung immunglobulinproduzierender Zellen zu sehen. Dafür spricht sowohl die, von vielen Untersuchern festgestellte Verminderung peripherer Lymphozyten in späteren Stadien der Lymphogranulomatose (32, 33, 155, 215, 264) als auch die, von uns in früheren Untersuchungen nachgewiesene Korrelation zwischen den IgM-Serumkonzentrationen und der absoluten Zahl peripherer Lymphozyten.

Zwischen den einzelnen histologischen Formen konnte nur für Patienten mit dem prognostisch ungünstigen lymphozytenarmen Typ eine signifikante Erniedrigung der Immunglobulin G-Werte gegenüber allen anderen Histologien festgestellt werden (155, Tab. 12).

In Abhängigkeit vom klinischen Verlauf zeigten die Immunglobulinkonzentrationen bei "unverändertem" Bild der Lymphogranulomatose, einem unverändert aktiven Krankheitszustand, im Vergleich mit den anderen klinischen Stadien die höchsten Werte. Bei Patienten in "Remission", dem Zustand geringerer Krankheitsaktivität, lagen die Werte niedriger. Die niedrigsten Konzentrationen wurden bei "rezidivierenden" und "progredienten" Fällen gefunden, wobei vor allem das IgM, aber auch die anderen Immunglobuline betroffen waren. Damit kamen wir zu ähnlichen Ergebnissen wie HANCOCK, der zu Beginn der Remissionsphase die IgA-Konzentrationen vermindert fand, und wie NAGEL (196), der bei Patienten, die sich nach zytostatischer Chemotherapie in Langzeitremissionen befanden, keine pathologischen Immunglobulin-Werte feststellte. Die von BORRASCA (40) getroffene Feststellung, daß das IgA während eines Krankheitsschubes zur Vermehrung neigt (auch nach zytostatischer Therapie) und damit prognostische Bedeutung zukommt, konnten wir nur bei einer Patientin beobachten. Falls dem IgA eine Rolle in der humoralen Tumorabwehr (287) zukommen sollte, würde ein solcher Anstieg für diese Annahme sprechen.

Bei CLL stellt die Hypogammaglobulinämie ein führendes biochemisches Merkmal dar, wenn auch im einzelnen elektrophoretisch normale oder sogar erhöhte Gamma-Globulin-Werte erhoben werden (Übersicht 185, 171). Nach unseren Untersuchungen sind die Immunglobuline G, A und M deutlich erniedrigt. Eine signifikante Erniedrigung gegenüber der Norm ließ sich aber nur für IgA nachweisen.
Berücksichtigt man jedoch, daß unsere Patienten zum weitaus überwiegenden Teil 60 Jahre und älter sind, und die Immunglobuline G und A mit zunehmendem Alter - bei annähernd konstant bleibendem IgM - steigen, müßte mit einem Gesamtkollektiv höherer Altersgruppen

verglichen werden. Bei 64 % fanden wir eine gleichzeitige Verminderung aller 3 Immunglobuline, bei 18 % von mindestens einem Immunglobulin und bei 12 % von mindestens zwei Immunglobulinen. Nur bei einem der 17 Fälle lagen alle drei Immunglobuline im Normbereich. Diese Häufigkeiten stimmen weitgehend mit den in der Literatur (185) angegebenen überein, die bei Verminderung von 3 Immunglobulinen zwischen 31 und 48 %, von 2 zwischen 8 - 69 % und mindestens 1 Immunglobulin zwischen 0 - 18 % liegen. Ferner besteht eine schwache Korrelation zwischen IgG und IgM (Korr. Koeff. r (abs) = 0,5925). Eine gegenüber den anderen Immunglobulinen ausgeprägtere IgM-Verminderung konnten wir im Gegensatz zu früheren Untersuchungen aus unserem Labor und von anderen Untersuchern nicht feststellen. Dieser beschriebene, relative Mangel an IgM weist bei einer gleichzeitigen Vermehrung von Lymphozyten mit membrangebundenem IgM auf eine Funktionsstörung bzw. Differenzierungshemmung zu immunglobulinsezernierenden Zellen hin (185).
Interessanterweise zeigten behandelte Patienten mit progressiver CLL für alle 3 Immunglobuline signifikant niedrigere Werte als unbehandelte Patienten mit stationärem Krankheitsverlauf. Da Fälle mit progressiver CLL gleichzeitig die höchsten Leukozytenzahlen und unbehandelte Patienten die niedrigsten hatten, kann die mangelnde Immunglobulinsynthese durch eine Verdrängung immunglobulinsynthetisierender Zellen durch leukämische Zellen erklärt werden. Auch BEN-BASSAT (23) beschreibt einen signifikanten Abfall der IgG- und IgA-Spiegel bei Progression der CLL. Zwischen dem Grad der Verminderung der Immunglobuline und der Anzahl der Lymphozyten konnten wir keine Korrelation finden, wie auch zwischen den Immunglobulinen und der Lymphknotengröße bzw. Ausbreitung. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch SLUNDGAARD 1974 (260). Dahingegen stellte FIDDES mit ansteigender Lymphozytenzahl auch eine Zunahme der Anzahl der Patienten mit niedrigerem

IgG und IgA fest, wie auch eine Korrelation zwischen Lymphknotenausbreitung und IgM-Verminderung. Zwischen IgM und der Lymphozytenzahl bestand jedoch auch nach seinen Untersuchungen keine Korrelation (93).

Eine zytostatische Therapie hat nach unseren Untersuchungen wie auch nach Angaben anderer Autoren bei CLL keinen wesentlichen Einfluß auf die elektrophoretische Gamma-Fraktion bzw. Immunglobuline im einzelnen. Die Mittelwerte der einzelnen Immunglobuline unterschieden sich bei behandelten und unbehandelten Patienten nicht, wenn auch IgA während Therapie eine deutlich abfallende, IgM jedoch eine deutlich ansteigende Tendenz zeigte. Ob diese mit der erreichten Remission im Zusammenhang steht, bleibt noch offen.
Der Einfluß der verschiedenen Zytostatika auf die humorale Antikörperbildung bzw. auf die Synthese der einzelnen Immunglobuline ist unterschiedlich und unter anderem auch dosisabhängig (185). SZMIGIEL (271), FIDDES et al. (93) stellten bei der Untersuchung von Seren therapierter CLL-Patienten einen deutlichen Abwärtstrend aller drei Immunglobuline fest, bei FIDDES vergrößert sich vor allem der Mangel an IgG.

Seit seiner Entdeckung als fünfte eigenständige Immunglobulinklasse beim Menschen durch ISHIZAKA und JOHANNSON konnten die Kenntnisse über Funktion und Eigenschaften des IgE beachtlich erweitert werden (Übersicht 155).
Im Vergleich zu den Immunglobulinklassen G, A, M und D zeigt das IgE eine wesentlich geringere Bildungsrate, biologische Halbwertzeit und höchste intravasale Abbaurate und ist daher in einer, um ca. 3 - 5 Zehnerpotenzen geringeren Konzentration im menschlichen Serum vorhanden. IgE findet sich gewebsgebunden an Basophilen und Mastzellen und ist auf Grund dieser Eigenschaft entscheidend an der Überempfindlichkeitsreaktion von Reagintyp beteiligt, wobei es durch Kon-

takt eines Allergens mit den,an Mastzellen gebundenen IgE-Antikörpern zu einer nachfolgenden Freisetzung von Histamin,"slow-reacting substance of anaphylaxie" (SRS-A) und eines eosinophilen-chemotaktischen Faktors kommt. IgE-bildende Plasmazellen befinden sich vor allem in der Schleimhaut und in den regionalen Lymphknoten des Respirations- und Gastrointestinaltraktes.

Bei vielen Krankheitsbildern sind die IgE-Konzentrationen bestimmt worden. Erheblich verminderte oder keine IgE-Spiegel finden sich bei Patienten mit angeborener oder erworbener Hypogammaglobulinämie,bei der Ataxia teleangiectatica, bei bestimmten Karzinomen und bei typischen B-Zell-Erkrankungen. Im Gegensatz dazu sind die IgE-Konzentrationen bei parasitären Erkrankungen, infektiöser Mononukleose, allergischen Diathesen und DiGeorge-Syndrom in einem hohen Prozentsatz erhöht (155).
Bezüglich der Regulation der IgE-Konzentration gibt es überzeugende Hinweise, daß die T-Lymphozyten eine wichtige Rolle spielen. Es konnte gezeigt werden, daß durch bestimmte Manipulationen, die die T-Zellfunktionen beeinträchtigen, wie Thymektomie, Bestrahlung, Antilymphozytenserum, die IgE-Konzentration im Plasma ansteigt (220). Die in vitro-Untersuchungen der Regulation der IgE-Synthese sind deshalb sehr schwierig, weil die lymphoiden Zellen nur kleine, schwer nachweisbare Mengen an IgE produzieren. BUCKLEY (42) konnte zeigen, daß die IgE-Synthese nur zusammen mit der Proteinsynthese, die bei Zellen mit hoher Teilungsrate erhöht ist, ablaufen kann. Nach Hemmung der Proteinsynthese durch Puromycin konnte eine Senkung der IgE-Produktion in unfraktionierten und B-Zell angereicherten Zellkulturen nachgewiesen werden. Für die hohen Serum-IgE-Spiegel bei Atopikern macht BUCKLEY den Verlust einer Funktion oder der ganzen Zellpopulation verantwortlich, die die IgE-Synthese kontrolliert. Es handelt sich um T-Lymphozyten. B-Zellen von atopischen Patienten

synthetisieren in Gegenwart von T-Lymphozyten normaler, gesunder Personen signifikant weniger IgE. Es ergab sich auch eine signifikante Erhöhung der IgE-Konzentrationen, wenn man aus Zellkulturen atopischer Patienten die T-Lymphozyten eliminierte, was auf die Entfernung supprimierender Zellen zurückgeführt wird. Da die B-Lymphozyten dieser Patienten eine signifikant höhere IgE-Syntheserate als B-Zellen von Gesunden haben, und sich diese Rate in keiner so ausgeprägten Weise durch PWM-Stimulierung wie bei Normalperonen erhöhen läßt, müssen die B-Zellen dieser Kranken bereits in vivo maximal stimuliert sein. Die Ergebnisse lassen insgesamt den Schluß zu, daß die T-Lymphozyten dieser Patienten durch die Verminderung der Suppressorzell-Aktivitäten die IgE-Synthese durch die B-Lymphozyten verstärken.

Auch bei der Lymphogranulomatose können hohe IgE-Serumspiegel nachgewiesen werden. Bei unseren Untersuchungen konnten wir wie in früheren Studien eine signifikante Erhöhung der IgE-Konzentrationen bei behandelten und unbehandelten Patienten mit M. Hodgkin ohne allergische Diathese finden. Auch THOMAS (274), ROMAGNI 1977 (225), LÜTHGENS (173) und STEIDLE (264) kamen zu gleichen Ergebnissen. In der Untersuchung von WALDMANN (288) zeigt die Lymphogranulomatosegruppe eine etwa 9-fache Erhöhung der IgE-Konzentrationen gegenüber der Kontrolle. Ließ man die Patienten mit Asthma, Heuschnupfen oder Keuchhusten unberücksichtigt, waren die IgE-Konzentrationen noch immer signifikant erhöht. Die Patienten waren alle in ihrer Immunantwort stark eingeschränkt.
AMLOT (12) teilte Patienten mit Lymphogranulomatose und andere Lymphomen sowie Kontrollpersonen in Allergiker und Nicht-Allergiker auf und bestimmte deren IgE-Konzentrationen. Hohe IgE-Konzentrationen sind bei Hodgkin-Patienten, nicht jedoch bei den anderen Lymphom-Patienten

zu finden, auch nicht, wenn diese Patienten eine allergische Diathese hatten. Die mittlere IgE-Konzentration bei allergischen Hodgkin-Patienten lag höher als bei Nicht-Allergikern. Auch RICCI (224) fand erhöhte IgE-Serumwerte bei Patienten mit M. Hodgkin. ROMAGNI (226) konnte zwar hohe IgE-Konzentrationen bei Patienten ohne Allergie messen, einen Zusammenhang mit der verminderten Stimulationsfähigkeit der Lymphozyten auf PHA, der verminderten Fähigkeit zur Bildung von E-Rosetten und der bekannten Umverteilung der Lymphozytenuntergruppen zu Gunsten der T-Zellen konnte er aber nicht nachweisen.
Therapie beeinflußte die IgE-Werte unserer Patienten nicht signifikant. AMLOT (12) konnte einen Abfall der IgE-Werte nur bei erfolgreichem Ansprechen der Behandlung feststellen. ROMAGNI (226) dagegen fand einen signifikanten Abfall der IgE-Konzentrationen durch Therapie, begleitet von einem Abfall der absoluten Zahl peripherer T-Lymphozyten, einer weiteren Unterdrückung der Proliferationsfähigkeit auf PHA-Stimulierung und einer merklichen Disproportionierung der T-Zell-Untergruppen.
Bei unbehandelten Patienten konnten wir keine großen Unterschiede innerhalb der einzelnen klinischen Stadien nachweisen, wenn auch die IgE-Werte der Patienten im Stadium II signifikant über der Norm und den Werten des Stadiums III lagen. Bei den behandelten Fällen ergab sich mit zunehmender Ausbreitung des Hodgkin eine Erhöhung der über der oberen Normgrenze liegenden IgE-Konzentrationen. Auch THOMAS (274) fand eine signifikante Erhöhung der Konzentrationen im Stadium II, während RICCI (224) und ROMAGNI (226) auch bei unbehandelten Patienten im Stadium III und IV höhere Werte als in den niedrigeren Stadien fanden. STEIDLE (264) konnte keine signifikanten Beziehungen zwischen IgE und den klinischen Stadien feststellen.

Unsere Patienten mit "nodulär-sklerosierender" Histologie lagen mit ihren IgE-Werten signifikant über den Konzentrationen der Fälle mit "Mischtyp" und der "lymphozytenarmen" Histologie, was von THOMAS (274), AMLOT (12) und ROMAGNI (226) bestätigt wurde, da auch sie die höchsten Konzentrationen für IgE bei Patienten mit "nodulärer Sklerose" fanden. RICCI (224) und STEIDLE (264) konnten jedoch keine Unterschiede zwischen den einzelnen histologischen Typen finden.

In früheren Untersuchungen und jetzt konnten wir zeigen, daß ein Abfall des IgE als schlechtes Zeichen für den Verlauf der Erkrankung gilt. Patienten mit "progredienter" Erkrankung hatten nicht nur signifikant gegenüber der Norm erniedrigte IgE-Konzentrationen, sondern die Werte dieser Verlaufsgruppe lagen auch signifikant unter den IgE-Serumspiegeln aller anderer Verlaufsgruppen. Auch hier ist wie bei den Immunglobulinen G, A und M die Hauptursache für die IgE-Abnahme parallel zum Krankheitsfortschritt in der fortschreitenden Zerstörung immunglobulinproduzierender Zellen zu sehen.

Als Erklärung für die, vor allem im Anfang der Erkrankung bestehende IgE-Erhöhung werden folgende Möglichkeiten diskutiert:

1) Die IgE-Vermehrung bei M. Hodgkin könnte am ehesten durch einen Wegfall bzw. Störung der Funktion bestimmter T-Zellen, die für die IgE-Bildung verantwortlich sind, verursacht werden (264, 288). In mehreren experimentellen Arbeiten wurde nachgewiesen, daß T-Lymphozyten in der Regulation der IgE-Immunantwort eine wichtige Rolle spielen (Übersicht 226, 286).

   Auf den Zusammenhang zwischen einer gestörten T-Lymphozytenfunktion und den erhöhten IgE-Konzentrationen weisen unter anderem die Befunde von RUBINSTEIN (231) hin, der bei allen Patienten mit

erhöhtem IgE eine deutliche Störung der zellulären Immunantwort, umgekehrt aber bei den restlichen Patienten mit einer intakten zellulären Immunantwort normale IgE-Konzentrationen fand. Auch ROSENBAUM (230) fand eine eindeutige Korrelation zwischen IgE-Spiegel und intakter T-Lymphozytenfunktion. Auch die Tatsache, daß bei anderen Erkrankungen mit einer gestörten zellulären Immunantwort, z. B. infektiöse Mononukleose, Wiskott-Aldrich-Syndrom, Sarkoidose, Di-George-Syndrom und bei einigen Patienten mit gehäuften Infektionen und gestörter Immunität sowie Thymusaplasie (25, 43, 105, 185, 264, 289) erhöhte IgE-Spiegel festgestellt wurden, weist auf diesen Zusammenhang hin. Diese Patienten scheinen eine genügend große Zahl an T-Helper-Zellen für den Beginn der IgE-Antikörperbildung und eine ungenügende Zahl an Suppressorzellen zu besitzten, was sich in der erhöhten IgE-Synthese niederschlägt (42).
Besonders hohe IgE-Spiegel in Spätstadien, wenn auch die zelluläre Immunantwort zunehmend gestört ist, sprechen ebenso für eine gestörte Suppressor-T-Zellfunktion als Ursache der IgE-Erhöhung (226, 286).

Das Absinken der IgE-Konzentrationen nach der Behandlung müßte folgendermaßen interpretiert werden: durch die Therapie mit Strahlen oder Zytostatika kommt es einerseits zu einer Zerstörung der Suppressorzellen, was zu einem Anstieg der IgE-Konzentrationen führen müßte, andererseits werden aber auch IgE-produzierende B-Lymphozyten geschädigt, so daß insgesamt eine Abnahme der IgE-Serumkonzentration resultiert.

2) Nach AMLOT's (12) Vorstellungen könnte die erhöhte IgE-Konzentration eine spezifische, gegen die Lymphogranulomatose gerichtete Immunantwort darstellen oder eine zugrunde liegende zelluläre Immunantwort mit Nebeneffekt auf die IgE-Produktion. Die zweite

Annahme wird gestützt durch Beobachtungen bei Bordetella pertussis. Diese Erreger schwächen die zelluläre Immunantwort und stimulieren gleichzeitig die IgE-Produktion.
Auch gibt es Krankheiten mit gestörter T-Zellfunktion, wie z. B. die Ataxia teleangiectatica, bei denen verminderte bzw. keine IgE-Spiegel festzustellen sind. Möglicherweise ist in diesen Fällen die "helper cell"-Funktion gestört. Interessanterweise zeigen diese Patienten auch erhöhte IgD-Spiegel, die ebenfalls auf eine gestörte T-Zellfunktion zurückgeführt werden.

3) LÜTHGENS (173) sieht eine Erklärung für die erhöhten IgE-Konzentrationen bei M. Hodgkin in dem häufigen Mitbefall der Lungen, einem Gewebe, in dem wie bei den Tonsillen und den Adenoiden hohe Konzentrationen an IgE vorkommen.

4) Alternativ zur Theorie der IgE-Erhöhung infolge einer gestörten Suppressor-T-Zellfunktion sehen einige Autoren in den erhöhten IgE-Spiegeln eine tumor-induzierte Immunantwort (230). Bei Karzinomen, die mit ernsthaften Komplikationen wie z. B. einer Dermatomyositis vergesellschaftet waren, konnte eine tumor-spezifische Immunantwort nachgewiesen werden. Aus Tierversuchen ist bekannt, daß durch Infektionen mit Pathogenen, die eine IgE-Immunantwort induzieren (z. B. Bordetella pertussis, Trichinella spiralis, Trypanosoma cruzii), das Tumorwachstum gebremst, bzw. die Überlebenszeit verlängert werden konnte. Es konnte jedoch nicht der direkte Beweis erbracht werden, daß dieser Nebeneffekt durch das IgE vermittelt wird.
Weitere Untersuchungen müssen klären, ob die erhöhten IgE-Spiegel einer verminderten Suppressor-T-Zellfunktion zugrunde liegen, oder ob sie an der immunologischen Tumorabwehr beteiligt sind.

5) Erhöhte Strahlenresistenz, erhöhte Empfindlichkeit auf T-Helferzellen oder verminderte Suppression und schnelleres Ansprechen auf Antigenreize der IgE-synthetisierenden B-Lymphozyten bei erhöhtem Turnover könnten die Vermehrung des IgE-Serumspiegels auf der Basis der B-Lymphozyten erklären.

Da für die IgE-, als auch für die Eosinophilen-Produktion ein T-Zell-abhängiger Regulationsmechanismus (zwei verschiedene Systeme) anzunehmen ist, läßt sich daraus die von uns gefundene Korrelation der Eosinophilen mit den IgE-Konzentrationen innerhalb der einzelnen Histologieklassen erklären. Auch STEIDLE (264) fand eine solche Korrelation. Die Bedeutung bleibt jedoch noch offen. So könnte eine möglicherweise krankheitsspezifische Antigen-Antikörper-Reaktion beim M. Hodgkin eine Eosinophilie induzieren, oder es könnten die Eosinophilen zur Aufnahme von Ag-Ak-Komplexen dienen. Bei einer immunologischen Auseinandersetzung zwischen Tumor und Patient käme es mit einer zunehmenden Tumorausbreitung zu einem Darniederliegen des immunologischen, speziell des T-Zell-Systems und dadurch zu einer Abnahme der Suppressorfunktion, was in einer Eosinophilie und/oder einer IgE-Erhöhung Ausdruck finden würde.

Im Gegensatz zu Patienten mit M. Hodgkin zeigten Patienten mit CLL unabhängig von der Therapie und dem klinischen Verlauf signifikant gegenüber der Norm erniedrigte IgE-Konzentrationen, was man mit der allgemeinen B-Zell-Dysfunktion in Zusammenhang bringen kann.
Zusammenfassend kann man sagen, daß der Bestimmung des IgE zumindest bei Hodgkin-Lymphomen insofern eine prognostische Bedeutung zukommt, als Patienten mit ungünstiger Prognose, d. h. progredientem Verlauf deutlich niedrigere IgE-Konzentrationen im Serum besitzen.

Nach wie vor ist die biologische Funktion des IgD unbekannt. Setzt man 100 I.U./ml als obere Referenzbereichsgrenze an, lagen sowohl die Werte behandelter als auch unbehandelter Patienten weitgehend in diesem Bereich. Da wegen der fehlenden Normalverteilung eine Interpretation der Ergebnisse unmöglich ist, mußten wir auch den Normalbereich von GOBBI et al. (104) heranziehen, der mit einer unteren Grenze von 0,5 I.U./ml und einer oberen Grenze von 68 I.U./ml niedriger angesetzt ist. 26 % der Konzentrationen lagen über 68 I.U./ml, so daß sich jetzt eine signifikante Erhöhung für unbehandelte Fälle nachweisen ließ. Unter der Therapie kam es zu einer signifikanten Erniedrigung der Werte. Diese Befunde stimmen mit denen von GOBBI (104), CORTE (63) und MADALINSKI (177) überein. MADALINSKI (177) sieht die erhöhten Konzentrationen als Kompensation der verminderten IgM- und IgA-Synthese. GOLDMANN (105) und AMLOT (13) finden dagegen weitgehend im Normbereich liegende IgD-Konzentrationen.

Der von uns nachgewiesene, therapiebedingte Abfall steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von AMLOT (13), der einen signifikanten Abfall der IgD-Konzentrationen nach Chemotherapie und Strahlentherapie beschreibt. Nach CORTE's Untersuchungen (63) ist diese Abnahme nur kurzfristig. CORTE (63) fand auch, daß sich das IgD nach einer Splenektomie gegensätzlich zum IgM verhält: es steigt einige Monate nach der Operation signifikant an, bleibt längere Zeit deutlich erhöht und fällt erst nach Jahren wieder langsam ab. Nach Untersuchungen von GOBBI (104), der die IgD-Bestimmungen innerhalb kurzer Zeit nach der Splenektomie durchführte, konnten keine Unterschiede zu den präoperativen Werten festgestellt werden. In Anbetracht der kurzen Halbwertzeit von IgD müßten die, durch die Splenektomie bedingten Veränderungen sich in diesem Zeitraum ausgedrückt haben.

Die meisten Untersucher fanden wie wir innerhalb der klinischen Stadien keine Unterschiede, nur AMLOT (13) findet bei Generalisation des M. Hodgkin (Stadium IV) einen Abfall des IgD-Spiegels, was auf die Lymphozytenverarmung zurückgeführt wird.

Bezüglich des IgD in Abhängigkeit von den histologischen Typen gibt es widersprüchliche Befunde. CORTE (63) fand bei 80 % der Patienten mit lymphozytenarmen Typ sehr hohe, bei Patienten mit dem prognostisch günstigeren "lymphozytenreichen" Typ hingegen durchwegs niedrige IgD-Konzentrationen. Zu einem genau gegenteiligen Ergebnis kommt AMLOT (13). Er findet gerade bei den prognostisch ungünstigeren Formen, "gemischtzellige" und "lymphozytenarme" Histologie, niedrigere IgD-Konzentrationen. Wir fanden dagegen keine Unterschiede innerhalb der einzelnen Gewebsklassen und stimmen darin mit GOBBI (104) überein. Lediglich Patienten mit "Mischtyp" hatten gegenüber dem Normbereich von GOBBI schwach signifikant höhere IgD-Konzentrationen.

Hinsichtlich des Verlaufs fanden wir mit schlechter werdender Prognose eine Erniedrigung der IgD-Konzentrationen. Zu einem genau gegenteiligen Ergebnis kommt GOBBI (104), der bei Patienten in kompletter Remission eine deutliche Abnahme, bei Patienten, die sich in Teil- oder keiner Remission befanden, einen Anstieg der IgD-Serumwerte nachwies. Die deutlich erhöhten IgD-Werte bei einzelnen Patienten mit "Vollremission" können durch eine zusätzliche Erkrankung erklärt werden, die eine intensive IgD-Antikörperbildung induzieren, wie z. B. chronische E. coli-Zystitits, ekzematöse Hautveränderungen etc.. Erniedrigte Spiegel bei Patienten in "Teilremission" könnten auf die generelle therapiebedingte Immunsuppression zurückgeführt werden.

Die Ursache der häufig beobachteten IgD-Erhöhung bei Hodgkin-Patienten ist unklar. Diskutiert werden genetische Faktoren, chronischer Stimulus durch ein spezifisches, tumorassoziiertes oder virales Antigen (149). Auch ein Zusammenhang mit der zellulären Immunität und Zahl und Funktion von Suppressor-T-Zellen ist denkbar, nachdem eine inverse Beziehung zwischen IgD-Serumspiegel und Lymphozytenproliferation auf PHA und Anti- δ -Serum gesehen wurde - die höchsten IgD-Spiegel fand man in Zusammenhang mit der schwächsten Lymphozytenproliferation (104).
Ein interessantes Untersuchungsergebnis über das IgD zeigt FONTAINE (65). Nach seinen Bestimmungen über den Gehalt an Plasmazellen in Lymphknoten, die von einer malignen Erkrankung befallen sind, stellen die IgD-sezernierenden Zellen, vor allem in den Hodgkin-Lymphknoten, den größten Anteil. Außerdem tragen die Sternberg-Reed-Zellen überwiegend IgD an ihrer Oberfläche, was darauf schließen läßt, daß das IgD ein Sekretionsprodukt dieser Zellen sein könnte (63). Aus der Tatsache, daß IgD häufig bei Erkrankungen zu finden ist, die mit einem immunologischen enhancement-Phänomen vergesellschaftet sind (z. B. in Sarkoidose-Granulomen, in einem gut tolerierten Transplantat, auf der Oberfläche von Zellen der akuten lymphoblastischen Leukämie, der myeloischen Leukämie und des Lymphosarkoms) und aus der Tatsache, daß das IgD gleiche Eigenschaften wie enhancing-Antikörper besitzt, zieht der Autor den Schluß, daß das IgD über das Phänomen des Enhancements an einer zentralen Blockierung der T-Lymphozyten und den daraus resultierenden Folgen für das gesamte immunologische System beteiligt ist.

Aus weiteren Untersuchungsergebnissen zeichnet sich möglicherweise eine, durch das IgD in seiner Rolle als enhancing-Antikörper vermittelte zentrale Blockierung der T-Lymphozyten ab.

Die zum Teil konträren Untersuchungsergebnisse verschiedener Autoren hinsichtlich des Verhaltens von IgD bei M. Hodgkin beruhen unter Umständen auf unterschiedlichen Bestimmungsmethoden, auf großen Unterschieden der IgD-Spiegel bereits bei gesunden Vergleichspersonen oder auf zu kleinen Fallzahlen.
Die behandelten Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie zeigten eine deutliche IgD-Verminderung gegenüber den unbehandelten Fällen und dem Normalkollektiv von GOBBI (104). Das kann durch die Verdrängung der B-Lymphozyten durch leukämische Zellen erklärt werden. Die IgD-Synthese unterscheidet sich also nicht von der Produktion der polyklonalen Immunglobuline G, A, M und E. Bei 60 % der Patienten mit CLL fanden wir eine Verminderung aller Immunglobuline und bei 18 % von IgD und drei weiteren Immunglobulinen. Die deutliche Verminderung der Immunglobuline bei CLL kann erklärt werden durch:

1. mangelhafte Entwicklungstendenz zu Ig-sezernierenden Zellen
2. Reifungsstörung langlebiger B-Lymphozyten zu Plasmazellen
3. Verminderte Plasmazellen in Knochenmarkausstrichen
4. Defektzustand der Ig-sezernierenden Zellen
5. die häufig durch immunfluoreszenzmikroskopische Untersuchung festgestellte Verminderung der Zahl der Ig-haltigen 'plasmazellulären' lymphatischen Zellen (185).

Obwohl die Zahl der Ig-produzierenden Zellen vergrößert ist, muß der Mangel an Immunglobulinen durch eine abgeschwächte Funktion der Zellen bzw. Immunoblasten und eine dadurch verminderte Syntheserate verursacht sein.
Die hier dargelegten Befunde zeigen, unter Berücksichtigung auch der bisher mitgeteilten Ergebnisse, daß bei der chronisch lymphatischen Leukämie die quantitative Bestimmung der Immunglobuline wegen seines hohen

Stellenwertes zu den wichtigen Untersuchungen gehört. Eine normale Ig-Konzentration oder Erhöhung eines der Immunglobuline ohne die Verminderung eines der anderen Immunglobuline bei einer chronischen Lymphadenose soll Anlaß zu erneuten differentialdiagnostischen Überlegungen sein (Immunozytom!). Andererseits muß bei Feststellung einer Verminderung der Ig, insbesondere der des IgM, differentialdiagnostisch an eine chronische Lymphadenose bzw. eine lymphoretikuläre Systemerkrankung gedacht und spezielle Untersuchungen veranlaßt werden. Die quantitative Bestimmung der Immunglobuline muß auch im Verlauf der Erkrankung durchgeführt werden, und zwar besonders dann, wenn der Patient zytostatisch behandelt wird, da diese Therapie ihrerseits ein humorales AMS verursachen könnte. Liegen die Immunglobuline eindeutig unterhalb des Normwertes und besteht klinisch eine gehäufte Infektanfälligkeit, so muß aus den erhobenen Befunden auch eine therapeutische Konsequenz gezogen werden und der Patient nicht nur mit Antibiotika, sondern auch mit 7 s-Immunglobulin behandelt werden (Substitutionstherapie).

## 6.3. $ß_2$m-Mikroglobulin

Beta-2-Mikroglobulin wurde 1968 erstmals als niedermolekulares Protein beschrieben, das sich bei verschiedenen, vor allem tubulären Nierenerkrankungen vermehrt im Urin nachweisen läßt (129, 280). Es besitzt ein Molekulargewicht von 11.800 Dalton, besteht aus 100 Aminosäuren, ist in der Sequenz der Aminosäuren und der Lage der Disulfidbrücken mit der leichten Kette des HLA-Antigens, dem sog. "HLA-gemeinsamen Teilfragment" identisch und weist eine große Übereinstimmung mit der $CH_2$-Region des IgG-Moleküls auf (208, 209). Dadurch ist es auf den Membranen aller Körperzellen mit Ausnahme ausgereifter Erythrozyten und Trophoblasten der Placenta nachzuweisen (129, 209,

28o). Es kommt in den meisten Körperflüssigkeiten frei oder HLA-Antigen-gebunden vor, wobei der gebundene Anteil sehr niedrig ist (24, 87, 125, 280). Der Abbau erfolgt ausschließlich über die Niere. Das $ß_2m$ wird glomerulär filtriert und im proximalen Tubulus durch Pinozytose aus dem Primärharn zu 99,8 % reabsorbiert und katabolisiert (28, 219). Die physiologische Halbwertzeit des Polypeptids beträgt etwa 40 Minuten. Bei glomerulärer Filtrationseinschränkung ( < 80 ml/min) und bei verschiedenen Karzinomen kommt es (auch ohne glomeruläre Filtrationseinschränkung) zu einem Anstieg der Serum-$ß_2m$-Werte (10, 11, 27, 52, 81, 87, 143, 158, 252, 296).

Die biologische Funktion dieses Proteins ist weiter unklar. Experimentell wurde gezeigt, daß $ß_2$-Mikroglobulin in Lymphozytenkulturen produziert wird und daß sich durch Stimulation mit Antigenen und Mitogenen wie PHA und Con A (nicht aber PWM) eine wesentliche Steigerung der lymphozytären $ß_2m$-Produktion erzielen läßt. Eine maximale $ß_2m$-Produktion fand bereits bei wesentlich niedrigeren PHA-Konzentrationen statt als für eine maximale DNA- und Proteinsynthese erforderlich war (29). Antikörper gegen $ß_2$-Mikroglobulin hingegen verhindern eine mitogen- oder antigen-induzierte Lymphozytenproliferation und unterdrücken eine entsprechende Antwort in der gemischten Lymphozytenkultur (139).

In vitro-Versuche zeigten eine Hemmung der T-Lymphozytenaktivierung durch Mitogene oder Antigene bei Anwendung eines Anti-$ß_2$-Mikroglobulin-Serums. In Abwesenheit von Mitogen und Antigenen hingegen besitzt ein Anti-$ß_2$-Mikroglobulin-Serum eine stimulierende Wirkung auf T-Lymphozyten, woraus zu folgern ist, daß $ß_2m$ eine wichtige Rolle bei der Immunantwort und hier vor allem bei der T-Lymphozytenaktivierung zuzuschreiben ist (305).

In einer weiteren Arbeit wurde nachgewiesen, daß Mitogene und Antigene die $ß_2$-Mikroglobulin-Produktion in isolierten T-Lymphozyten, nicht jedoch in B-Zell-

Kulturen stimulieren. Der Spiegel des $ß_2$m gibt den Grad der T-Lymphozytenaktivierung wieder. Diese Befunde sprechen auch dafür, daß die funktionellen Unterschiede der B- und T-Lymphozyten auch auf unterschiedlichen $ß_2$m-abhängigen Membranstrukturveränderungen oder -unterschieden beruhen (85). Über die Homologie mit dem Fc-Teil des IgG könnte das $ß_2$-Mikroglobulin über eine Vermehrung von Fc-Rezeptoren auf den Lymphozyten zu einer erhöhten Suppressor-Zell-Aktivität der T-Lymphozyten führen (26). Nachdem $ß_2$m von stimulierten Lymphozyten synthetisiert wird, wäre es denkbar, daß es dort, wo es im Rahmen einer Immunantwort gebildet wird (Lymphknoten, Milz, Knochenmark), zu einer Beeinflußung benachbarter Lymphozyten kommt. Diese könnten durch $ß_2$m in Suppressorzellen umgewandelt werden, die die Immunantwort begrenzen. Neben einer möglichen Rolle als Mediator des Immunsystems (31) wurde dem $ß_2$m auch die Fähigkeit zugesprochen, an der Fibrinpolymerisation beteiligt zu sein.

EVRIN und NILSSON zeigten, daß $ß_2$m von einer Vielzahl von Zellen synthetisiert und sezerniert wird (80). Die höchste Produktionsrate zeigen bestimmte neoplastische Zellinien mesenchymaler und besonders epithelialer Herkunft. Es wurde auch vermutet, daß die $ß_2$m-Produktion bei maligner Transformation gesteigert ist (80). Die bei bestimmten Neoplasien erhöhten Plasma-$ß_2$m-Werte sind nicht unbedingt auf die entarteten Zellinien selbst zurückzuführen, sondern können global Folge des malignen Geschehens sein. Von allen untersuchten Zellinien zeigten Karzinome die stärkste Produktion. Lymphoide Zellinien verhalten sich unterschiedlich, indem Lymphomlinien (Burkitt-Lymphom, M. Hodgkin) sehr variable Mengen an $ß_2$m, aber alle weniger als lymphoblastische Zellinien (Myelom) produzieren (129, 252). Diese Erkenntnisse werden auch durch die Befunde unserer Untersuchungen bestätigt.

70 % der Patienten mit M. Hodgkin (normale Nierenfunktion) zeigten normale Serum-$ß_2$m-Konzentrationen. Die restlichen Patienten mit $ß_2$-Mikroglobulin-Werten größer als 2400 /ug/l gehörten entweder dem klinischen Stadium III und IV an, befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchung in chemotherapeutischer Behandlung oder zeigten eine Progression ihrer Erkrankung. Die bei M. Hodgkin weitgehend im Normalbereich liegenden $ß_2$-Mikroglobulin-Konzentrationen wurden auch von SHUSTER (252), KINDT (152) und KITHIER (153) mit Mitarbeitern bestätigt. Dagegen wies AMLOT (11) erhöhte Werte für $ß_2$m bei Patienten mit Lymphogranulomatose nach.

Die Erhöhung der $ß_2$m-Serumkonzentrationen bei zunehmendem Ausbreitungsstadium, die wir bei unseren Patienten nachweisen konnten, wurden auch schon von AMLOT et al. (11) und CHILD mit Mitarbeitern (52) beschrieben. AMLOT fand bei zunehmender Ausbreitung eine Zunahme sowohl der Häufigkeit der Patienten mit erhöhten Spiegeln an $ß_2$m als auch der Stärke der Erhöhung dieses Proteins. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, daß das $ß_2$-Mikroglobulin produzierende Zellinfiltrat, das über die malignen Zellen in befallenen Geweben vorherrscht, mit zunehmendem Ausbreitungsstadium absolut zunimmt. Für diese Annahme spricht die vermehrte Bildung von $ß_2$-Mikroglobulin durch Mitogen - stimulierte Lymphozyten (199) ebenso wie die erhöhten $ß_2$-Mikroglobulin-Konzentrationen bei bestimmten entzündlichen oder autoimmunologischen Erkrankungen, wie Sjögren's Syndrom, rheumatoider Arthritis, systemischer Lupus erythematodes, Virushepatitis und infektiöser Mononukleose (11, 252). Dieselben Untersucher wiesen aber im Gegensatz zu uns einen Abfall des $ß_2$m durch Behandlung nach. Obwohl sich bei uns keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der $ß_2$m-Serumwerte zwischen behandelten und unbehandelten Patienten ergaben, konnten doch bei einigen

Fällen, die zum Untersuchungszeitpunkt chemotherapeutisch behandelt wurden, stark erhöhte $ß_2$m-Konzentrationen gemessen werden. Wir führen das auf einen Zerfall des erkrankten Gewebes zurück.
Hinsichtlich der Verteilung des $ß_2$m in Abhängigkeit von der histologischen Typisierung ergaben sich zwar keine signifikanten Unterschiede, doch konnte bei zunehmender Verschlechterung der Prognose in Abhängigkeit von der histologischen Typisierung eine Tendenz zu höheren $ß_2$-Mikroglobulin-Konzentrationen festgestellt werden.

Mit schlechter werdendem klinischen Verlauf steigen die $ß_2$-Mikroglobulin-Serumkonzentrationen. Während alle Patienten in Vollremission normale Werte zeigten, lagen die Konzentrationen der Patienten mit progredienter Erkrankung sowohl hochsignifikant über der Norm als auch über den Konzentrationen der anderen klinischen Verlaufsgruppen. Ebenso beobachteten AMLOT (11), COOPER (58), SPÄTI (261) und UTHMANN (280) ein Ansteigen der $ß_2$-Mikroglobulin-Serumspiegel bei Fortschreiten der Erkrankung und ein Absinken bei Remissionen. Aus diesem Grunde könnte die Messung des Serum-$ß_2$m-Spiegels ein nützlicher klinisch-chemischer Parameter zur Verlaufs- und Therapiebeurteilung darstellen. Einen wertvollen Hinweis für die Nützlichkeit der Bestimmung des Serum-$ß_2$m-Spiegels bei Patienten mit M. Hodgkin liefert auch der Fall des 48-jährigen Patienten K. R., der trotz der klinischen Verlaufsbeurteilung "Teilremission" zum Zeitpunkt der Blutabnahme einen stark erhöhten Serum-$ß_2$m-Spiegel zeigte. Der Patient verstarb 7 Monate später in der Progression des M. Hodgkin. Die stark erhöhte $ß_2$-Mikroglobulin-Konzentration zu einem Zeitpunkt, zu dem der Patient noch keine klinischen Zeichen der Progression bot, ist bereits auf eine Verschlechterung der Lymphogranulomatose zurückzuführen.

Bei der chronisch lymphatischen Leukämie fanden wir dagegen stark erhöhte Serum-$ß_2$-Mikroglobulin-Konzentrationen. Diese Ergebnisse werden von zahlreichen anderen Untersuchern bestätigt. KITHIER (153) findet bei allen 3 Patienten mit CLL, SHUSTER (252) bei 4 von 7, COOPER (59) bei 11 von 14 Patienten und ELLEGAARD (76) bei 12 von 14 Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie stark erhöhte Serum-$ß_2$-Mikroglobulin-Konzentrationen. Auch SPÄTI (261), AMLOT (11) und NAKAO (197) bestätigen diese Befunde. SPÄTI (261) und ELLEGAARD (76) konnten einen Zusammenhang mit dem klinischen Stadium (nach RAI et al.) insofern feststellen, als die Serum-$ß_2$m-Konzentrationen mit zunehmendem klinischen Stadium höher werden.

Die Ursache für die Erhöhung des $ß_2$m bei CLL ist weiter unklar. Da die CLL mit einer enormen Erhöhung des Bestandteils an leukämischen Zellen einhergeht, und $ß_2$m an die Zelloberfläche dieser Zellen gekoppelt ist, soll es zu der $ß_2$-Mikroglobulin-Konzentrationserhöhung im Serum über den Zellmenbranumsatz kommen (76, 197, 199). Obwohl bekannt ist, daß die Umsatzrate leukämischer Zellen im Allgemeinen geringer als bei normalen Leukozyten ist, soll die erhöhte Anzahl von Leukozyten zu der hohen Serumkonzentration dieses zellassoziierten Proteins führen. Dafür spricht auch die gute Korrelation, die wir zwischen der absoluten Zahl peripherer Lymphozyten und den $ß_2$m-Konzentrationen feststellten. Auch ELLEGARD (76) konnte diese Korrelation nachweisen. Er demonstrierte ferner einen Zusammenhang zwischen dem Organbefall und dem Serum-$ß_2$-Mikroglobulinspiegel.
Eine weitere Erklärungsmöglichkeit bestünde in der Tatsache, daß die malignen Zellen nicht nur mehr $ß_2$m auf ihrer Zellmembran besitzen (153), sondern daß es auch über die erhöhte Teilungsrate maligner Zellen zu einer vermehrten Freisetzung von $ß_2$m und dadurch zu erhöhten

Konzentrationen im Plasma kommt (10).
Man könnte bei der Interpretation der Befunde auch von stimulierten Lymphozyten ausgehen. Einerseits weiß man, daß die Stimulation von Lymphozyten mit einer Erhöhung der $ß_2$m-Synthese durch diese Zellen vergesellschaftet ist und die meisten lymphoiden Zellinien $ß_2$m in das Kulturmedium abgeben, andererseits müßte aber ein bislang unbekanntes, chronisch stimulierendes Agens bei der CLL und anderen Non-Hodgkin-Lymphomen vorausgesetzt werden.
Unterstellt man den Serum-$ß_2$-Mikroglobulin-Spiegel der Kontrolle einer bestimmten Untergruppe von Lymphozyten, könnte es bei CLL und anderen Lymphomen über eine Aktivierung oder Hemmung dieser Zellgruppe zu Veränderungen der $ß_2$m-Serumkonzentrationen kommen. Ähnliche Überlegungen hat man auch zur Erklärung der hohen Serum-$ß_2$m-Konzentrationen bei rheumatoider Arthritis, Leberzirrhose und Morbus Crohn angestellt (272).
Unter Therapie kam es bisweilen zu einem Abfall des Serum-$ß_2$m, einen signifikanten Unterschied zu unbehandelten Patienten konnten wir aber nicht nachweisen. Auch ELLEGAARD (76) konnte zwar einen Abfall der $ß_2$m-Konzentrationen feststellen, aber die Serumspiegel der einzelnen Patienten blieben auch während der Behandlung oberhalb der Norm. In keinem der Fälle konnte er normale Werte für $ß_2$m messen, obwohl 7 der 14 Patienten die Remission erreichten. Auch COOPER (60) findet einen Abfall der Serum-$ß_2$m-Konzentrationen unter der Behandlung und führt dies auf eine Verringerung der Tumorgröße zurück.
In Abhängigkeit vom klinischen Verlauf zeigten die Patienten mit "progredientem" Bild der CLL zum Teil graduell stärkere $ß_2$m-Konzentrationserhöhungen als Patienten mit "unverändertem" Bild, d. h. nicht behandlungsbedürftiger Lymphadenose. Auch COOPER (61, 62) findet bei Patienten in "Progression" einen starken Anstieg der $ß_2$m-Konzentrationen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Bestimmung der $ß_2$m-Serumkonzentrationen bei Patienten mit M. Hodgkin und chronisch lymphatischer Leukämie ein wertvoller Parameter für die Bestimmung der Aktivität der Erkrankung sowie der Verlaufs- und Therapiebeurteilung darstellt. Ein Anstieg des $ß_2$-Mikroglobulins deutet z. B. auf eine Progression der Lymphogranulomatose bzw. der CLL hin.

## 6.4. Ferritin und Transferrin

Das Ferritin ist ein im Organismus ubiquitär vorkommendes Eisenspeicherprotein. Ferritin besteht als sphärisches Protein aus 24 helikal strukturierten Untereinheiten mit je 11.000 Daltons Molekulargewicht. Jedes Molekühl kann maximal 4.500 Eisenatome nach Oxidation zu $Fe^{3+}$ bei einer gleichzeitigen Reduktion von Flavoproteinen aufnehmen. Es konnten 5 verschiedene Isoferritine nachgewiesen werden, die durch unterschiedliche Kombination der Untereinheiten entstehen und eine charakteristische Gewebsverteilung zeigen (Leber, Milz, Herz, Pankreas, Niere etc.). Ferritin kommt aber auch physiologischerweise im Plasma gesunder Personen in niedriger Konzentration vor (2).
Das Ferritin stammt vom RES ab und wird durch Leberparenchymzellen eliminiert (302). Die Regulation der Synthese steht unter der Kontrolle von Eisen und erfolgt durch einen zytoplasmären Kontrollmechanismus, bei dem Eisen die Überführung zuvor reprimierter Ferritin-mRNS in eine translatierbare, nicht reprimierte Ferritin -mRNS-Form induziert und dadurch bei erhöhtem Eisenangebot mehr translatierbare Ferritin-mRNS zur Synthese dieses Proteins zur Verfügung steht (142, 181). Das Serumferritin ist ein nützlicher Indikator bei der Entdeckung prälatenter Eisenmangelzustände und bei der differentialdiagnostischen Abgrenzung einer hypochromen Anämie bei einem echten Eisenmangel von einer Infekt- oder Tumoranämie (211).

Neben seiner Funktion als eisenspeicherndes Protein scheint das Ferritin weitere Funktionen in der Regulation der intestinalen Eisenresorption, des Eisentransports und der Erythropoese zu besitzen (83). Der Serum-Ferritin-Spiegel unterliegt zahlreichen Einflüssen. Da die Konzentration an Ferritin im Serum direkt von der Menge des gespeicherten Eisens abhängt, findet man niedrige Serumspiegel bei manifestem und latentem Eisenmangel, erhöhte Spiegel bei Eisenüberladung wie sie z. B. nach gehäuften Bluttransfusionen oder bei der idiopatischen Hämochromatose (142, 262) vorkommen. Eine Vermehrung des Speichereisens wird auch bei Anämien gefunden, die im Rahmen einer chronisch entzündlichen Erkrankung entstehen, ebenso wie bei hämolytischer Anämie (18). Unter bestimmten Umständen scheint die Ferritin-Synthese jedoch nicht vom Gehalt an Speichereisen abzuhängen (142), z. B. bei entzündlichen Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis, infektiöser Mononukleose und anderen Entzündungen (142, 181), bei denen es über eine vermehrte Synthese des Ferritins im entzündlichen Gewebe zu der Konzentrationserhöhung im Plasma kommen soll (75). Die hohen Ferritin-Spiegel bei Lebererkrankungen sollen entweder über eine vermehrte Freisetzung des Ferritins aus nekrotischem Zellgewebe oder aber über eine verminderte Ferritin-Clearance durch die geschädigten Leberzellen kommen (181). Unabhängig davon kommen erhöhte Serum-Ferritin-Spiegel auch bei Patienten mit Neoplasien (Mamma-Ca., Bronchial-Ca., Karzinome des Pharynx) (18, 142) und Systemerkrankungen wie lympho- und myeloblastischer Leukämie (144, 255) und M. Hodgkin (18, 142, 181, 236) vor.

In unseren Untersuchungen zeigten etwa 75 % aller unbehandelter Patienten mit M. Hodgkin normale und die restlichen 25 % erhöhte Ferritin-Konzentrationen. Die Fälle mit erhöhten Ferritin-Werten hatten alle eine Anämie. Obwohl nur 32 % der behandelten Fälle normale

Ferritin-Konzentrationen hatten und die übrigen erhöhte Werte, ergab sich dennoch kein signifikanter Unterschied zu den unbehandelten Fällen.
Innerhalb der einzelnen klinischen Stadien ergaben sich signifikante Unterschiede. So zeigten Patienten (unbehandelt und behandelt) mit größerer Ausbreitung des M. Hodgkin signifikant höhere Ferritin-Konzentrationen als Patienten mit weniger ausgebreiteter Lymphogranulomatose. Entsprechend fanden MATZNER et al. (181) bei 46 Patienten mit M. Hodgkin im klinischen Stadium III und IV stark erhöhte Ferritin-Konzentrationen. Auch AUNGST et al. (18) wiesen bei ihren Patienten hohe Ferritin-Konzentrationen nach.
Die begleitende Anämie ist durch die Aktivität des Tumors bedingt, was sich auch daran zeigt, daß ein Großteil dieser Patienten hohe Ferritin-Konzentrationen bei gleichzeitig niedrigen Transferrin- und Hämoglobin-Werten hat (JACOBS et al. (142), SARCIONE et al. (236), JONES et al. (144)).

Für die erhöhten Ferritin-Konzentrationen werden viele Erklärungsmöglichkeiten diskutiert:

1) Nach REISSMANN (223) ist der erhöhte Serum-Ferritin-Spiegel Folge eines erhöhten Leberzelluntergangs. Gegen diese Annahme spricht jedoch, daß erhöhte Ferritin-Spiegel auch bei Patienten ohne Leberbefall gefunden werden (236).
2) AUNGST (18) ist der Meinung, daß die erhöhten Ferritin-Konzentrationen durch eine Schädigung der Zellen mit hohem Ferritin-Gehalt (z. B. Leber, Milz, Knochenmark, Keimdrüsen, Nieren, Lungen, Magen und Duodenum) durch Infektion, Infarzierung, Radiatio oder Tumorbefall bedingt ist.
3) Nach SIIMES (255) muß auch eine vermehrte Synthese durch das RES diskutiert werden.

4) Nach CARTWRIGHT (49) sind die erhöhten Ferritin-Spiegel Folge eines sog. "RES-Block".
Er bringt die seit langem bekannte Anämie bei malignen Erkrankungen mit der in Zusammenhang, die man auch bei anderen chronischen Erkrankungen wie chron. Infektion, rheumatoiderArthritis und Kollagenosen findet. Die bei diesen chronischen Erkrankungen vorhandene Anämie ist charakterisiert durch eine Verminderung der Plasmaeisen-Konzentration, einer Verminderung sowohl der totalen Eisenbindungskapazität (Transferrin) als auch der freien Eisenbindungskapazität.
Für diese Anämieform kommen nach dem Autor drei Ursachen in Frage:
   - eine verkürzte Erythrozytenüberlebenszeit,
   - eine gestörte Fähigkeit des Knochenmarks, auf die Anämie zu reagieren und
   - einem gestörten Eisenfluß vom RES in das Plasma für die Erythropoese ("RES-Block").
5) MATZNER (181) führt die hohen Serum-Ferritin-Spiegel bei Neoplasien des hämatologischen Systems ebenso wie bei der Lymphogranulomatose entweder auf die Tumor-begleitende Entzündung oder auf eine spezifische Tumoraktivität zurück. Somit könnte die bei M. Hodgkin in fortgeschrittenem Stadium vermehrt gefundene, entzündliche Begleitreaktion auch die Ursache für die hohen Ferritin-Konzentrationen sein. So könnten auch die von uns gefundenen, besonders hohen Ferritin-Konzentrationen bei Patienten mit Anämie erklärt werden.
6) Da in Hodgkin-Zellen eine vermehrte Bildung von Ferritin nachgewiesen werden konnte (236), ist es nach SARCIONE (236) aber vernünftiger, die erhöhten Serum-Ferritin-Spiegel auf die proliferativen Zellen zurückzuführen. Der Autor konnte zeigen, daß Hodgkin-Lymphozyten 4,2 mal schneller Ferritin produzieren und dieses Protein 2,4 mal schneller freisetzen, als

normale Lymphozyten, wenn auch die Proteinsynthese in den normalen Zellen schneller abläuft. Durch eine Hemmung der Proteinsynthese mit Puromycin konnte er zeigen, daß das in Lymphozyten nachgewiesene Ferritin tatsächlich durch eine Neusynthese entstanden ist und nicht aus dem Serum aufgenommen wurde. Er konnte wie andere Untersucher (292) keine Induktion der Ferritin-Synthese bei normalen und Lymphom-Zellen feststellen, so daß weitere humorale Faktoren für die erhöhte Synthese verantwortlich gemacht werden müssen.

Die von uns festgestellte, signifikante Erhöhung der Ferritin-Konzentrationen mit zunehmender Progression der Erkrankung wurde auch durch andere Untersucher festgestellt (15, 181, 255).

Das erhöhte Ferritin kann für den T-Zell-Defekt mitverantwortlich gemacht werden. Es wurde nämlich gezeigt, daß Apoferritin auf der Oberfläche von Hodgkin-Lymphozyten sitzt (190) und auf diese Weise die E-Rosettenbildung mit Schafserythrozyten hemmt. Ferritin hemmt außerdem die Antwortfähigkeit normaler Lymphozyten auf PHA- und Con A-Stimulierung ebenso wie "capping" und die Reaktionsfähigkeit der Zellen in der gemischten Lymphozytenkultur (181).
Bei der Gesamtheit aller Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie fanden wir hinsichtlich der Ferritin-Werte keine Unterschiede zur Norm und zu Patienten mit M. Hodgkin, ebensowenig wie zwischen behandelten und unbehandelten Patienten. Patienten mit prognostisch günstigerem Verlauf zeigten interessanterweise nicht nur signifikant niedrigere Ferritin-Werte im Vergleich mit dem Gesamtkollektiv und progredienten Fällen, sondern auch beim Vergleich mit der Norm. Bei Patienten mit progredienten Verläufen konnten wir-im Gegensatz dazu-gegenüber der Norm signifikant erhöhte Werte nachweisen. Bei dieser Gruppe der Patienten bestand in 90 %

eine Anämie. Auch MATZNER (181) und SIIMES (255) wiesen bei Non-Hodgkin-Lymphomen in Remission normale und in Progression stark erhöhte Serum-Ferritin-Spiegel nach. JONES (144) führte seine hohen Ferritin-Konzentrationen wegen der von ihm nachgewiesenen Korrelation mit der absoluten Zahl peripherer Leukozyten auf die erhöhte Ferritin-Synthese durch leukämische Zellen zurück. WHITE (292) und WORWOOD (302) konnten die vermehrte Synthese in in vitro-Versuchen nachweisen. Da das von den Leukozyten synthetisierte Ferritin ein niedrigeres Molekulargewicht als Serumferritin besitzt, muß es sich entweder um Apoferritin oder ein Ferritin mit niedrigerem Eisengehalt handeln. Somit könnte Ferritin mit niedrigerem Eisengehalt charakteristisch für Gewebe mit einer hohen Zellteilungsrate sein. Es könnte aber auch Ausdruck einer genetischen Variante sein, die Ferritin mit einer niedrigeren Affinität zu Eisen kodiert (292). Weitere Ursachen könnten in einer vermehrten, unspezifischen Freisetzung von Ferritin durch das RES oder Lymphozyten, in einer verminderten Eliminierung aus der Zirkulation, in einer erhöhten Rückverteilung von Eisen in das Gewebe oder durch eine Auffüllung der Eisenspeicher durch vorausgegangene Bluttransfusionen gesehen werden (15, 255).

Die Interpretation der unterschiedlichen Befunde zu den Ferritin-Konzentrationen bei malignen hämatologischen Erkrankungen bleibt wegen der häufigen Bluttransfusionen und der hohen Rate an Begleitinfektionen und Entzündungen, die gerade im Zusammenhang mit der chemotherapeutischen Behandlung vermehrt auftreten, sehr schwierig. DRYSDALE (72) konnte zeigen, daß von normalen und malignen Zellen unterschiedliche Isoferritine gebildet werden können. Eine unterschiedlich starke Bindung dieser Isoferritine an Antikörper können methodische Fehler bedingen und somit die variierenden Ergebnisse erklären (302).

Das Transferrin steht in einem engen Zusammenhang mit dem Ferritin, da es das spezifisch eisenbindende Protein des Plasmas darstellt. Es versorgt praktisch den gesamten Eisentransport. In der Elektrophorese wandert es mit den $\beta_1$-Globulinen, das Molekulargewicht beträgt ca. 89.000 Daltons. Es wird in der Leber gebildet und hat eine Halbwertzeit von 12 Tagen. Das Transferrin ist beim Gesunden nur etwa zu 1/3 mit Eisen abgesättigt und vermag pro Mol Transferrin 2 Mol Eisen an getrennten Bindungsplätzen anzulagern (132). Die biologische Funktion des Transferrins liegt in der Fähigkeit, leicht dissozierte Eisen-Transferrin-Komplexe zu bilden, die ein schnell verfügbares, im Blut zirkulierendes, nicht toxisches Eisendepot darstellen und den Verlust von Plasmaeisen durch die Urinausscheidung verhindern (185). Transferrin scheint aber auch ein obligater Faktor für das Zellwachstum zu sein (17, 99, 251).
Bei malignen Erkrankungen ist das Transferrin ebenso wie das Eisen vermindert. Im Gegensatz dazu ist das Coeruloplasmin, ebenso wie das Kupfer, erhöht (185).

Eine Korrelation zwischen Transferrin und Ferritin ließ sich nicht nachweisen. Bei dem Gesamtkollektiv der Patienten mit M. Hodgkin konnten wir bei den Transferrin-Konzentrationen keine signifikante Veränderung gegenüber der Norm feststellen. In Abhängigkeit vom klinischen Ausbreitungsstadium der Lymphogranulomatose konnten wir mit zunehmender Aktivität der Erkrankung bei unbehandelten Patienten eine Tendenz zu niedrigeren Transferrin-Serumspiegeln feststellen.
Zwischen den einzelnen histologischen Typen konnten wir keine signifikanten Unterschiede finden.

Interessant ist auch das gegenläufige Verhalten des Transferrins und Ferritins bei Patienten in Remission bzw. Progression. Bei progredientem Verlauf des M. Hodgkin findet man hohe Ferritin-, aber normale oder erniedrigte Transferrin-Konzentrationen. Bei Patienten

in Remission findet man normale Ferritin- bei erhöhten Transferrin-Serumwerten. Das gegenläufige Verhalten der Konzentrationen dieser beiden Proteine in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf legt die Vermutung nahe, daß es im Rahmen einer Progression der Lymphogranulomatose zu einem gestörten Eisenfluß vom RES in das Plasma kommt (132).

Bei der CLL fanden wir beim Vergleich mit den Normalwerten keine signifikanten Veränderungen. Die Patienten mit progredienter CLL zeigten signifikant niedrigere Transferrin-Werte. Die normalen Transferrin-Konzentrationen stellen demnach einen guten Parameter in der Differentialdiagnose der lymphatischen Leukämie von anderen malignen Hämoblastosen dar.

## 6.5. "Akute-Phasen-Proteine"

Neben den Proteinen, die von den Tumoren selbst synthetisiert werden, können in der Diagnostik und Verlaufsbeurteilung des Tumorwachstums auch Untersuchungen anderer Proteine, die reaktiv gebildet werden, eine bedeutende Rolle spielen. Die diesbezüglich am besten untersuchten Proteine sind die "Akuten-Phasen-Proteine". Die meisten APP sind Proteaseinhibitoren und hemmen die destruktive Wirkung der, infolge Tumorzerfalls freiwerdenden Proteasen. Die APP werden bei akuten, subakuten und chronischen Entzündungen vermehrt im Plasma nachgewiesen. Die erhöhte Serumkonzentration ist wahrscheinlich durch eine vermehrte Synthese bedingt. Die vermehrte Bildung wird entweder durch die Gewebsverletzung selbst, durch nekrotisierte, freigesetzte Zellbestandteile oder über eine zelluläre oder biochemische Komponente, die am Entzündungsgeschehen beteiligt ist, induziert. Die "Akuten-Phasen-Proteine" sollen am Entzündungsgeschehen oder der Gewebsreparatur beteiligt sein. Dabei werden folgende Proteine zu den APP gerechnet:

$\alpha_1$-Antitrypsin, $\alpha_1$-Glykoprotein, Haptoglobin, $\alpha_2$-Makroglobulin, Coeruloplasmin, Fibrionogen, C-reaktives Protein, Komplement $C_3$.

Die physikalischen und chemischen Eigenschaften der "Akuten-Phasen-Proteine" sind zwar weitgehend untersucht und aufgeklärt, aber ihre biologische Funktion bleibt weiter unklar. Für einige $\alpha$-Globuline konnte ein Einfluß auf die Lymphozyten und/oder die immunologische Antwortfähigkeit nachgewiesen werden. Es handelt sich um das "Immunregulierende Globulin" (IRA), das Alpha-Fetoprotein (AFP) und das saure $\alpha_1$-Glykoprotein.

Das SAURE $\alpha_1$-GLYKOPROTEIN ist mit einem Kohlenhydratanteil von 42 % das kohlenhydratreichste Serumprotein, hat ein Molekulargewicht von etwa 41.000 Daltons und wandert in der $\alpha_1$-Globulin-Fraktion. Es wird in der Leber synthetisiert, die Freisetzung untersteht hormonellen Regulationsmechanismen. Neben seinen Fähigkeiten zur Bindung von Vitamin $B_{12}$ und Progesteron wirkt es außerdem hemmend auf Thromboplastin. Nachdem bekannt wurde, daß seine Aminosäuresequenz in großen Teilen homolog zu den Immunglobulinen ist, wurde auch ein Einfluß auf das Immunsystem vermutet. CHIV et al. (54) bestimmten unter dem Einfluß von $\alpha_1$-Glykoprotein die Proliferationsfähigkeit von Lymphozyten auf verschiedene Stimuli. Nach seinen Untersuchungen hemmt das $\alpha_1$-Glykoprotein sowohl die Lymphozytenproliferationsfähigkeit auf Mitogene wie PHA, Con A und PWM (hier ist die Hemmung geringer) ebenso wie die Responderzellen in der MLR als auch die Fähigkeit von T-Lymphozyten, E-Rosetten zu bilden. Der hemmende Einfluß war bei höheren Mitogenkonzentrationen reversibel. Da sich die Hemmung auch durch hohe Konzentrationen an $\alpha_1$-Glykoprotein nicht nennenswert steigern ließ, muß sein hemmender Einfluß über eine Untergruppe der T-Lymphozyten erfolgen. Der Mechanismus jedoch ist unklar. Während das saure $\alpha_1$-Glykoprotein einerseits

mit PHA reagiert, scheint es einen zusätzlichen Effekt auf die T-Lymphozyten zu haben, wie aus der verminderten Proliferationsfähigkeit auf PHA von Lymphozyten, die mit $\alpha_1$-Glykoprotein vorinkubiert wurden, abgeleitet werden kann. Ob der Einfluß über eine Bindung an die Lymphozytenmembran und/oder Änderung der Zelloberfläche oder Beeinflussung von intrazellulären Faktoren geschieht, ist unklar.
Ein weiteres "Akutes-Phasen-Protein" stellt das C-REAKTIVE PROTEIN (CRP) dar, das nicht nur nach Entzündungen und Gewebstraumata vermehrt im Plasma gefunden wird, sondern auch bei soliden Tumoren (58, 70) und bei Lymphomen (58).
Das C-reaktive Protein besteht aus fünf identischen Untereinheiten mit je 21.000 Daltons Molekulargewicht und wandert elektrophoretisch in der ß-Globulin-Fraktion (161) . Es wird in der Leber synthetisiert, hat eine niedrige Halbwertzeit von 0,8 - 1,2 Tagen und liegt physiologischerweise bei Gesunden in niedriger Konzentration im Plasma vor. Vor allem durch Entzündungsprozesse, aber auch Traumen und maligne Erkrankungen kommt es über einen unbekannten Mechanismus zu einer Vermehrung CRP-bildender Hepatozyten, was sich in einer zeitlich variablen, quantitativ zum Teil exzessiven Konzentrationserhöhung dieses Proteins auswirkt (70). Das CRP scheint viele Funktionen zu erfüllen. Obwohl sich nur schwache Homologien der Aminosäuresequenz mit der $CH_2$-Region des IgG ergaben, soll CRP über eine Bindung an Makrophagen (ähnlich wie die Bindung von IgG mit Fc-Rezeptoren) zu einer Funktionsbeeinflussung und Stimulierung der Phagozytose führen (101). Über eine Bindung an Lymphozyten hemmt es die Bildung zytotoxischer Zellen (191), die Proliferationsfähigkeit peripherer Lymphozyten auf PWM (nicht aber auf PHA) (70) ebenso wie die Rosettenbildung von T-Lymphozyten (30). Neben der Komplementaktivierung soll CRP über einen unbekannten Faktor die Thrombozyten-

aggregation hemmen.

$C_3$ ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 180.000 Daltons. Es besteht aus 2 Ketten, einer α-Kette mit 115.000 und einer ß-Kette mit 75.000 Daltons Molekulargewicht. Es wird vor allem in der Leber synthetisiert, aber auch von Monozyten, Makrophagen (des Peritoneums) und verschiedenen Fibroblasten (180). Es wird durch die $C_3$-Convertase durch Abspaltung eines Polypeptids mit 9.000 Daltons Molekulargewicht vom Aminoende der α-Kette in das aktivierte $C_{3b}$ umgewandelt (293).

Auch das $\alpha_2$-MAKROGLOBULIN wird von einigen Autoren (192) zu den "Akuten-Phasen-Proteinen" gerechnet. Es ist ein Glykoprotein aus 4 identischen Untereinheiten mit je 180.000 Daltons Molekulargewicht und wird von Makrophagen und Fibroblasten des Lungengewebes synthetisiert. Es ist ein Proteasehemmer, der mit den Proteasen Komplexe bildet, die innerhalb kürzester Zeit über eine Rezeptor-vermittelte Endozytose durch Makrophagen und Fibroblasten aus der Blutzirkulation eliminiert werden (192, 234). Seine funktionellen Aufgaben bestehen einerseits darin, verschiedene Reaktionen zu hemmen, die eine Proteaseaktivierung bewirken, wie z. B. Koagulation, Fibrinolyse, Komplementaktivierung, andererseits in der Wiederherstellung von Bindegewebe (234).

COERULOPLASMIN, ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 160.000 Daltons wandert elektrophoretisch in der $\alpha_2$-Fraktion. Es wird in der Leber als Apo-Coeruloplasmin synthetisiert. Nach Bindung von 8 Atomen Kupfer an das Apo-Coeruloplasmin entsteht das Coeruloplasmin. Seine biologische Funktion ist noch unklar. Neben seinen oxidierenden Fähigkeiten spielt es eine wichtige Rolle im Kupferstoffwechsel.

Die "Akuten-Phasen-Proteine" Coeruloplasmin, $\alpha_2$-Makroglobulin, $\alpha_1$-Glykoprotein, $C_3$ und CRP lagen bei unbehandelten Patienten mit M. Hodgkin alle signifikant über der Norm. Bis auf Coeruloplasmin führte die Therapie zwar zu einer signifikanten Abnahme der Konzentrationen, die aber trotzdem (außer CRP) noch signifikant gegenüber den Normalwerten erhöht waren.

In Abhängigkeit von der Ausbreitung der Lymphogranulomatose zeigte sich eine zum Teil signifikante Zunahme der Serumspiegel aller APP bei unbehandelten Patienten. So waren die Coeruloplasminkonzentrationen im Stadium IV signifikant gegenüber den anderen Stadien erhöht, die Werte für $C_3$ und CRP (zwischen denen eine Korrelation besteht) lagen im Stadium I signifikant unter denen der anderen Stadien. Für $\alpha_1$-Glykoprotein und CRP ergaben sich ferner graduell stärkere Erhöhungen mit zunehmender Ausbreitung des M. Hodgkin. Zwischen den einzelnen Stadien ließen sich jetzt keine signifikanten Unterschiede mehr nachweisen.
In Abhängigkeit von der histologischen Typisierung konnte sich bei unbehandelten Patienten kein einheitliches Bild erkennen lassen. Bei den einzelnen histologischen Typen ließ sich eine Zunahme der Konzentrationen von Coeruloplasmin, $C_3$ und CRP vom "lymphozytenreichen Typ" über "noduläre Sklerose" und "Mischtyp" zum "lymphozytenarmen Typ" feststellen. Bei behandelten Patienten ließ sich ein entgegengesetztes Verhalten nachweisen.
Interessant waren auch die Ergebnisse in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf. Bei Coeruloplasmin, $\alpha_1$-Glykoprotein, $C_3$ und CRP konnten wir bei schlechter werdender Prognose eine signifikante Zunahme der Konzentrationen nachweisen. So zeigten Patienten in "Remission" signifikant niedrigere Werte als Patienten mit "unverändert" aktiver Lymphogranulomatose oder mit "rezidiverender" oder "progredienter" Erkrankung. Für $\alpha_2$-Makroglobulin ließ sich jedoch ein entgegengesetztes Verhalten demon-

strieren: Patienten in "Vollremission" hatten signifikant höhere Werte als die Patienten in den restlichen Verlaufsgruppen. Insgesamt waren die Konzentrationen der APP (Ausnahme: $\alpha_2$-Makroglobulin) von Patienten in "Remission" weitgehend normal, die Werte der Patienten mit "unverändertem", "rezidivierendem" oder "progredientem" M. Hodgkin aber lagen signifikant über der Norm.
Demgegenüber waren die APP bei CLL weitgehend normal und lagen signifikant unter den Konzentrationen von Patienten mit M. Hodgkin. Nur die Coeruloplasmin- und $\alpha_1$-Glykoprotein-Konzentrationen von behandelten Fällen zeigten eine signifikante Erhöhung gegenüber der Norm, während die $C_3$-Konzentrationen sogar schwach signifikant unterhalb des Normbereichs lagen. Innerhalb der beiden Verlaufsgruppen ließen sich keine einheitlichen Ergebnisse finden, wenn sich auch für "progrediente" Leukosefälle bisweilen signifikant höhere APP-Konzentrationen finden ließen als bei unbehandelten Fällen oder Patienten mit "unveränderter" CLL.

Insgesamt stimmen unsere Ergebnisse mit denen anderer Untersucher überein. Beim C-reaktiven Protein konnten wir die von COOPER et al. (58) festgestellten Beziehungen zum Ausbreitungsstadium, der Aktivität der malignen Erkrankung und der schlechter werdenden Prognose bestätigen.

Unsere Ergebnisse bezüglich der $C_3$-Konzentrationen stimmen mit den in der Literatur mitgeteilten Ergebnissen überein. SCHEURLEN (238) fand in seinen Studien bei den meisten Patienten mit Lymphogranulomatose signifikant über die Norm erhöhte $C_3$-Serumspiegel. Da es aber auch bei Karzinomen in erhöhter Konzentration gefunden wird, dürfte die Konzentrationserhöhung bei Hodgkin-Patienten eine unspezifische Reaktion darstellen. Die schwach signifikante Erniedrigung des $C_3$ bei behandelten Patienten mit Lymphadenose kann von uns nicht erklärt werden. Einen

interessanten Hinweis für die funktionell insuffizienten B-Lymphozyten bei CLL liefern uns GORMUS et al. (109), die bei Untersuchungen der Zellmembranen peripherer Lymphozyten eine verminderte Fähigkeit zur $C_3$-Kappenbildung durch Anti-$C_3$-Serum nachweisen konnten. Da die Ergebnisse von der Verlaufsbeurteilung und der Ansprechbarkeit auf chemotherapeutische Einflüsse abhingen, glauben die Untersucher, mit dieser Methode einen wertvollen Indikator für den Erfolg einer Chemotherapie bei CLL gefunden zu haben. Die verbesserten Ergebnisse bei Patienten , die kurz vor der Untersuchung chemotherapiert wurden und sich in klinischer Remission befanden, werden damit erklärt, daß bestimmte chemotherapeutische Medikamente die funktionell insuffizienten B-Lymphozyten in teilweise oder ganz funktionsfähige Zellen umwandeln.
Nach COOPER(58) ist das $\alpha_2$-Makroglobulin wegen der Stabilität seiner Serumkonzentrationen bei Krebskranken als Parameter zur Tumorverlaufsbeurteilung ungeeignet. Diese Feststellung können wir für die chronisch lymphatische Leukämie mit ihren, meistens im Normbereich liegenden $\alpha_2$-Makroglobulin-Konzentrationen bestätigen. Bei M. Hodgkin aber ließen sich beträchtliche Konzentrationsschwankungen messen. So korrelierte einerseits die Erhöhung der Serumwerte mit zunehmendem Ausbreitungsstadium, andererseits zeigte das $\alpha_2$-Makroglobulin eine Tendenz zu niedrigeren Werten bei schlechter werdender Histologie bzw. Prognose. Über seine Proteasenhemmwirkung könnte die Feststellung erklärt werden, daß bei Patienten in "Remission" hohe $\alpha_2$-Makroglobulin-Konzentrationen bei gleichzeitig niedrigen Serumwerten für die anderen APP gefunden werden. Bei diesen Patienten haben wir wenige Entzündungsparameter als Zeichen einer "Remission", dafür aber eine starke Hemmung Proteasen-aktivierender Vorgänge (hohe $\alpha_2$-Makroglobulin-Konzentrationen).

Das Coeurloplasmin ist vor allem bei malignen Erkrankungen gegenüber der Norm deutlich erhöht. Wir konnten sowohl in dieser Untersuchung als auch in früheren Studien (185) bei CLL signifikant erhöhte Serumspiegel nachweisen. Auch bei der Lymphogranulomatose ergaben sich in Abhängigkeit vom Ausbreitungsstadium, der Histologie und des klinischen Verlaufs zum Teil signifikante Erhöhungen.

Die erhöhten Konzentrationen der "Akuten-Phasen-Proteine" bei M. Hodgkin, die auch in einer elektrophoretischen Erhöhung der $\alpha_2$- und ß-Globuline, seltener der $\alpha_1$-Globuline, gesehen werden, könnten einerseits als unspezifische Antwort auf die Systemerkrankungen oder als kompensatorische Antwort wegen ihrer Schutzwirkungen gegenüber vermehrt frei werdender Substanzen mit proteolytischer Aktivität (86) aufgefaßt werden.

Insgesamt ist die Untersuchung des Verhaltens der "Akuten-Phasen-Proteine" Coeruloplasmin, $\alpha_1$-Glykoprotein, $\alpha_2$-Makroprotein, $C_3$ und CRP sowie der polyklonalen Immunglobuline G, A, M, D und E und des $ß_2$-Mikroglobulins, Ferritins und Transferrins bei M. Hodgkin und der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) nicht nur von großem pathophysiologischen Interesse, sondern gibt auch wertvolle klinische Hinweise bei spezifischen Fragestellungen, z. B. der Verlaufsbeurteilung dieser Erkrankungen.

## 7. ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der Arbeit war es, anhand mehrerer Parameter Aufschluß über die humorale Immunität und Informationen über die Bedeutung der Bestimmung von $\beta_2$m, Ferritin und Transferrin sowie der "Akuten-Phasen-Proteine" Coeruloplasmin, $\alpha_2$-Makroglobulin, $\alpha_1$-Glykoprotein, $C_3$ und CRP in der Verlaufsbeobachtung, in der Therapieüberwachung sowie bei der Beurteilung der Prognose bei Hodgkin-Lymphomen und der chronisch lymphatischen Leukämie als Vertreter der Non-Hodgkin-Lymphome zu erhalten.
Beim M. Hodgkin handelt es sich vorwiegend um eine Störung der zellulären Immunität. Für die verminderte Immunität werden folgende Ursachen diskutiert:
- Lymphozytopenie
- endogene T-Zell-Funktionsstörung
- quantitative und qualitative Veränderungen in der Interaktion von "Suppressor-"und "Helper-"Zellen
- Suppression durch andere Zellen (Monozyten)
- Suppression durch Serumfaktoren.

Bei der chronisch lymphatischen Leukämie handelt es sich dagegen um eine akkumulative Erkrankung funktionell mangelhafter B-Lymphozyten.
Untersucht wurden 68 Patienten mit M. Hodgkin und 17 Patienten mit CLL.

Die Immunglobuline G, A, M und D sind im Anfangsstadium der Lymphogranulomatose, besonders vor Beginn der Therapie, meistens erhöht oder normal. Durch die Behandlung kam es zu einer Abnahme der Konzentrationen, wobei die IgM-Werte am stärksten beeinflußt wurden:
Nach Splenektomie und konsekutiver Chemo- und/oder Strahlentherapie kommt es zu einem signifikanten IgM-Abfall, der nach Splenektomie allein nicht so ausgeprägt ist. Diese IgM-Verminderung drückt sich auch in der hohen Anfälligkeit für Erkrankungen durch gram-

negative oder sonst nicht pathogen wirksame Keime aus.
Mit zunehmender Ausbreitung der Lymphogranulomatose nahmen die Immunglobuline G, A und M mehr oder weniger deutlich ab. Für IgD konnten wir aber keine Unterschiede innerhalb der einzelnen klinischen Stadien feststellen.
Die beobachtete Verminderung scheint auf eine zunehmende Zerstörung Immunglobulin-produzierenden Gewebes zurückzuführen zu sein.
In Abhängigkeit von der histologischen Typisierung ließen sich die niedrigsten Immunglobulin-Konzentrationen bei den "lymphozytenarmen" Fällen nachweisen.
Ebenso führt eine Aktivierung der Erkrankung zu einer Verminderung der Immunglobulin-Konzentrationen. Patienten mit "rezidivierender" und "progredienter" Erkrankung hatten deutlich niedrigere Serumspiegel für die Immunglobuline G, A, M und D als Patienten, die sich in einer "Remission" ihrer Erkrankung befanden.

Bezüglich des IgE zeigen behandelte und unbehandelte Patienten signifikant erhöhte Konzentrationen. Im Gegensatz zu den restlichen Immunglobulinen kommt es bei zunehmender Ausbreitung des Hodgkin zu einem Anstieg der Konzentrationen, während eine Verschlechterung der Lymphogranulomatose zu einer Erniedrigung der IgE-Serumspiegel führt. Die Ursachen der erhöhten Immunglobulin-Konzentrationen sind unklar, diskutiert werden:

- eine Hyperreaktivität des RES (vielleicht als Antwort auf ein bislang unbekanntes ätiologisches Agens), u. a. mit polyklonaler Aktivierung der B-Lymphozyten,
- ein Zusammenhang mit Autoantigenen und tumorassoziierten Antigenen, die eine vermehrte Antikörperproduktion induzieren,
- eine gestörte Suppressor-T-Zellfunktion.

Für die, vor allem im Anfang der Erkrankung intakte humorale Immunität sprechen ferner der normale Anti-

streptolysin- und Anti-Staphylokokken-Toxin-Titer und die nicht erhöhte Neigung zu bakteriellen Infektionen.

Bei der CLL konnten dagegen für alle Immunglobuline eine mehr oder minder deutliche Konzentrationserniedrigung nachgewiesen werden, die unabhängig von der Behandlung oder der klinischen Verlaufsbeurteilung zu finden war. Im Vordergrund steht die Verminderung des IgM. Klinisch korreliert mit dieser deutlich gestörten humoralen Immunität die erhöhte Inzidenz dieser Patienten, an bakteriellen Infektionen der oberen Luftwege zu erkranken.

Die Infektneigung stellt bei CLL häufig ein initiales Symtom dar und ist nicht selten das führende Symptom während des gesamten Krankheitsverlaufes. Neben einem funktionellen Defekt der B-Lymphozyten bei der CLL werden auch verschiedene Störungen der funktionellen Integrität der T-Zellen diskutiert.
Eine normale oder erhöhte Immunglobulin-Konzentration stellt eher eine Ausnahme dar und soll Anlaß zu differentialdiagnostischen Überlegungen geben (Immunozytom ausschließen?).

Hinsichtlich der Verteilung des Beta-2-Mikroglobulins zeigten sich bei M. Hodgkin weitgehend normale Konzentrationen. Mit zunehmendem Stadium der Erkrankung stiegen die $ß_2$m-Werte,was auf die Zunahme des $ß_2$m-produzierenden entzündlichen Zellinfiltrates zurückgeführt werden kann. Auch mit schlechter werdender Histologie ließ sich eine Tendenz zu höheren Serumwerten feststellen.
Die Bestimmung der Serum-$ß_2$m-Konzentrationen liefert bei Patienten mit M. Hodgkin wertvolle Hinweise über die Aktivität der Erkrankung und die Effektivität der Chemotherapie. Vor allem für die Verlaufsbeurteilung und die Früherkennung von Krankheitsrezidiven

oder -progression kann die Messung der $ß_2$-Mikroglobulin-Serumspiegel sehr nützlich sein, da mit schlechter werdender Prognose die $ß_2$m-Werte steigen. Die $ß_2$m-Konzentrationen bei Patienten mit progressiver Erkrankung lagen sowohl signifikant über der Norm als auch über den Konzentrationen der anderen Verlaufsgruppen. Bei chronisch lymphatischer Leukämie konnten wir extrem erhöhte Serum-$ß_2$m-Konzentrationen messen. Als Ursachen werden neben einem erhöhten Turnover leukämischer Zellen und vermehrte Synthese durch Lymphozyten oder die malignen Zellen auch eine erhöhte Produktion des $ß_2$m durch nicht-maligne Zellen als Folge der malignen Erkrankung diskutiert.

Ferritin und Transferrin zeigten bei Patienten mit M. Hodgkin ein gegensätzliches Verhalten.
Die Ferritin-Konzentrationen sind im Anfang der Erkrankung meistens normal oder erhöht. Patienten (unbehandelt und behandelt) mit größerer Ausbreitung des M. Hodgkin zeigten signifikant höhere Ferritin-Konzentrationen als Patienten mit weniger ausgebreiteter Lymphogranulomatose.
Innerhalb der einzelnen histologischen Klassen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.
Mit zunehmender Progression der Erkrankung kommt es jedoch zu einer signifikanten Erhöhung der Ferritin-Konzentrationen, so daß diesem Protein eine Bedeutung bei der Verlaufsbeurteilung zukommt.
Für die Genese können folgende Ursachen verantwortlich gemacht werden:

- mangelnde Clearance durch die Leber,
- Schädigung von Zellen mit hohen Ferritin-Konzentrationen,
- Hyperreaktivität des RES,
- RES-Block,
- Begleitentzündung,
- vermehrte Synthese durch Reed-Sternberg-Zellen.

Auch bei Patienten mit CLL lagen die Ferritin-Konzentrationen weitgehend im Normbereich, obwohl die Werte "progredienter" Fälle signifikant höher waren. Obwohl das Ferritin zur Verlaufsbeurteilung geeignet wäre, ist die Interpretation der Ergebnisse wegen der, den Ferritin-Spiegel beeinflußenden Faktoren, wie Infektionen und Transfusionen, sehr schwierig. Transferrin zeigte sowohl bei Patienten mit M. Hodgkin als auch bei Patienten mit CLL normale oder erhöhte Konzentrationen. Mit zunehmender Ausbreitung der Lymphogranulomatose, Übergang zum "lymphozytenarmen" Typ und Progression der Erkrankung ließ sich ein Abfall der erhöhten bzw. normalen Transferrin-Serum-Werte zu normalen bzw. erniedrigten Konzentrationen feststellen. Damit ergab sich ein gegenläufiges Verhalten zum Ferritin.

Die "Akuten-Phasen-Proteine" lagen bei Patienten mit M. Hodgkin mit und ohne Therapie signifikant über der Norm, wobei Behandlung zu einer Abnahme der Serumwerte führte.
In Abhängigkeit von der Ausbreitung der Lymphogranulomatose zeigte sich eine zum Teil signifikante Zunahme der Serumspiegel aller APP bei unbehandelten Patienten. Diese Unterschiede konnten aber nach Behandlung nicht mehr festgestellt werden.
Hinsichtlich der einzelnen histologischen Klassen konnte sich bei unbehandelten Patienten kein einheitliches Muster erkennen lassen. Mit schlechter werdender Histologie konnte bei Coeruloplasmin, $C_3$ und CRP eine Tendenz zu höheren Konzentrationen nachgewiesen werden, während sich bei behandelten Fällen ein genau entgegengesetztes Verhalten aller APP festzustellen war.
Bis auf $\alpha_2$-Makroglobulin zeigten alle APP mit schlechter werdender Prognose eine signifikatne Erhöhung der Konzentrationen. Die Werte der Patienten in Remission waren weitgehend normal. $\alpha_2$-Makroglobulin zeigte ein gegensätzliches Verhalten.

Die erhöhten Konzentrationen der APP können einerseits als unspezifische Antwort auf die Systemerkrankung gedeutet werden. Da die APP eine Proteasen-Hemmwirkung besitzen, ist andererseits ihre Vermehrung als Schutzfunktion gegenüber der destruktiven Wirkung von proteolytisch wirksamen Substanzen aufzufassen, die bei Tumorzellbefall frei werden.
Bei Patienten mit CLL waren bis auf die Coeruloplasmin- und $\alpha_1$-Glykoprotein-Konzentrationen die anderen "Akuten-Phasen-Proteine" normal.

Aus dem Plasmaproteinprofil, bestehend aus den polyklonalen Immunglobulinen, dem $\beta_2$-Mikroglobulin, dem Ferritin, Transferrin sowie der "Akuten-Phasen-Proteine" Coeruloplasmin, $\alpha_1$-Glykoprotein, $\alpha_2$-Makroglobulin, $C_3$ und CRP lassen sich wertvolle Hinweise bei der Verlaufsbeurteilung des M. Hodgkin gewinnen. So sind normale Werte dieser Proteine für eine Remission der Erkrankung charakteristisch, während niedrige Immunglobulin G-, A-, M-, D- und E-Konzentrationen sowie normale oder verminderte Transferrin- bzw. $\alpha_2$-Makroglobulin-Serumwerte bei einer gleichzeitigen Erhöhung des $\beta_2$m, Ferritin und der restlichen "Akuten-Phasen-Proteine" für einen progredienten Verlauf der Lymphogranulomatose sprechen. Aus der Tab. 30 können weitere Serumprotein-Konstellationen entnommen werden, die Hinweise bezüglich des Ausbreitungsstadiums sowie des therapeutischen Erfolges ergeben.
Als die am meisten charakteristischen Serum-Protein-Veränderungen bei chronisch lymphatischer Leukämie sind die Hypogammaglobulinämie und die exzessiv erhöhten $\beta_2$m-Konzentrationen anzusehen. Eine weitere Verminderung der Immunglobuline G, A und M sowie eine Abnahme der Transferrin- und $\alpha_2$-Makroglobulin-Serumwerte bei gleichzeitigem Anstieg der $\beta_2$m-, $\alpha_1$-Glykoprotein- und CRP-Konzentrationen sprechen für eine Progredienz der Lymphadenose.

| | | Th | N | Ig G | Ig A | Ig M | Ig E | Ig D | $\beta_2$m | Ferri-tin | Trans-ferrin | Coeru-lopl. | $\alpha_1$Gly-kopr. | $\alpha_2$Ma-kropr. | C 3 | CRP |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Σ | u | 27 | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | (↑) | n | n | n | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ |
| | | b | 41 | n | n | n | ↑ | n | n | n | (↑) | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | (↑) |
| STADIUM | I | u | 4 | n | n | n | n | (↑) | n | n | ↑ | ↑ | n | n | n | n |
| | | b | 3 | n | n | n | n | n | n | n | (↑) | (↑) | n | n | n | n |
| | II | u | 8 | ↑ | ↑ | (↑) | ↑ | (↑) | n | n | (↑) | (↑) | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ |
| | | b | 8 | ↑ | ↑ | (↓) | n | n | n | n | n | n | ↑ | ↑ | n | ↑ |
| | III | u | 11 | (↑) | ↑ | ↑ | n | (↑) | (↑) | n | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ |
| | | b | 13 | n | n | n | n | n | (↑) | (↑) | n | ↑ | ↑ | (↑) | ↑ | (↑) |
| | IV | u | 4 | n | n | n | n | n | ↑ | n | n | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ |
| | | b | 17 | n | n | n | ↑ | n | ↑ | (↑) | (↑) | ↑ | ↑ | (↑) | ↑ | (↑) |
| HISTOLOGIE | LR | u | 3 | (↑) | (↑) | (↑) | n | (↑) | n | n | ↑ | ↑ | n | (↑) | n | (↑) |
| | | b | 4 | n | n | ↑ | n | n | n | n | (↑) | (↑) | ↑ | (↑) | ↑ | ↑ |
| | NS | u | 7 | n | n | (↑) | (↑) | n | n | n | (↑) | ↑ | n | ↑ | n | ↑ |
| | | b | 18 | ↑ | n | n | n | n | n | n | (↑) | ↑ | ↑ | (↑) | n | (↑) |
| | MT | u | 15 | ↑ | ↑ | ↑ | (↑) | n | (↑) | (↑) | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ |
| | | b | 14 | (↓) | (↓) | (↓) | n | n | n | ↑ | (↑) | ↑ | n | ↑ | n | n |
| | LA | u | 2 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | | b | 5 | n | n | n | n | n | n | n | (↑) | n | n | (↑) | n | n |
| VERLAUF | VR | b | 16 | n | n | (↓) | n | n | n | n | ↑ | n | n | ↑ | n | n |
| | TR | b | 9 | n | n | n | n | n | n | n | ↑ | (↑) | n | ↑ | n | n |
| | unv. | b | 10 | (↑) | (↑) | (↑) | n | (↑) | n | (↑) | (↑) | (↑) | ↑ | (↑) | ↑ | (↑) |
| | Rez. | b | 9 | (↓) | (↓) | (↓) | ↑ | (↓) | (↑) | ↑ | (↑) | ↑ | ↑ | (↑) | ↑ | ↑ |
| | Pro. | b | 27 | (↓) | (↓) | (↓) | ↓ | (↓) | ↑ | ↑ | n | ↑ | ↑ | (↑) | ↑ | ↑ |
| CLL | Σ | | 17 | (↓) | ↓ | (↓) | ↓ | (↓) | ↑ | n | (↑) | ↑ | ↑ | n | n | n |
| | u | | 4 | (↓) | (↓) | (↓) | ↓ | (↓) | ↑ | n | (↑) | (↑) | n | n | n | n |
| | b | | 13 | (↓) | ↓ | (↓) | ↓ | (↓) | (↑) | n | (↑) | ↑ | ↑ | n | ↑ | n |

Tabelle 25: Verhalten der Immunglobuline G, A, M, D und E, des Beta-2-Mikroglobulins, Ferritins und Transferrins sowie der "Akuten-Phasen-Proteine" bei M. Hodgkin in Abhängigkeit von der Therapie, dem Ausbreitungsstadium, der Histologie und der klinischen Verlaufsbeurteilung und bei der chronisch lymphatischen Leukämie. (Abk. s. "Zeichenerklärung")

## 8. TABELLARISCHER ANHANG

Im tabellarischen Anhang sind die Einzelwerte der Immunglobuline G, A, M, D und E, des $ß_2$-Mikroglobulins, Ferritins, Transferrins sowie der "Akuten-Phasen-Proteine" bei jedem Patienten aufgeführt. Daneben können das Alter des Patienten, das Geschlecht und der Behandlungszustand sowie das Ausbreitungsstadium, die Histologie und der klinische Verlauf der Erkrankungen entnommen werden.

| Pat. Nr. | Name | Ge | Alter | Th | Stadium | Hist. | Verlauf | Ig G [g/l] | Ig A [g/l] | Ig M [g/l] | Ig E [IU/ml] | Ig D [IU/ml] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | S.R. | m | 17 | u | IA | LR | u | 15,20 | 2,98 | 1,65 | 150,8 | 1 |
| 2 | N.C. | w | 76 | u | IA | MT | u | 2o,83 | 5,02 | 1,59 | 88,32 | 1 |
| 3 | M.J. | m | 37 | u | IA | MT | u | 9,40 | 2,25 | 2,09 | 1323 | 1 |
| 4 | V.V. | w | 19 | u | IA | LR | u | 10,40 | 1,45 | 1,90 | 69 | 168,5 |
| 5 | W.W | w | 31 | u | IIA | MT | u | 14,70 | 6,30 | 3,02 | 240,9 | 30,73 |
| 6 | D.D. | m | 34 | u | IIB | MT | u | 19,72 | 5,88 | 2,05 | 437,4 | 232,98 |
| 7 | S.A. | m | 34 | u | IIB | LR | u | 16,74 | 7,54 | 2,04 | 698,7 | 44,3 |
| 8 | B.E. | m | 25 | u | IIB | MT | u | 20,67 | 5,92 | 1,06 | 1875,4 | 93,19 |
| 9 | R.K. | m | 70 | u | IIA | MT | u | 12,27 | 7,07 | 1,15 | 15 | 1 |
| 10 | K.V. | w | 16 | u | IIA | MT | u | 15,80 | 1,65 | 3,40 | 202 | 13,31 |
| 11 | Z.M. | w | 57 | u | IIA | NS | u | 11,80 | 3,80 | 2,20 | 254 | 13,13 |
| 12 | P.M. | w | 16 | u | IIA | NS | u | 13,80 | 2,25 | 1,75 | 236 | 44,70 |
| 13 | S.B. | w | 66 | u | IIIB | MT | u | 6,59 | 1,25 | 0,96 | 55,4 | 1 |
| 14 | H.F. | m | 58 | u | IIIA | NS | u | 23,78 | 8,96 | 3,30 | 371,3 | 1 |
| 15 | M.M. | w | 62 | u | IIIA | LA | u | 15,41 | 4,16 | 1,03 | 147,5 | 1 |
| 16 | T.J. | m | 21 | u | IIIB | NS | u | 21,22 | 3,69 | 2,79 | 187,3 | 232 |
| 17 | R.S. | w | 24 | u | IIIA | MT | u | 15,93 | 2,22 | 2,35 | 43,52 | 61,03 |
| 18 | P.J. | m | 46 | u | IIIB | MT | u | 19,46 | 5,14 | 2,92 | 115,2 | 1 |
| 19 | A.K. | m | 67 | u | IIIA | MT | u | 19,72 | 2,95 | 1,52 | 228 | 1 |
| 20 | S.H. | m | 54 | u | IIIB | NS | u | 1,30 | 3,95 | 1,40 | 72 | 1 |
| 21 | S.J. | m | 29 | u | IIIB | MT | u | 16,10 | 2,90 | 1,25 | 210 | 138,05 |
| 22 | R.A. | w | 21 | u | IIIA | NS | u | 14,00 | 2,10 | 1,30 | 162,6 | 6,2 |
| 23 | O.E. | w | 42 | u | IIIB | NS | u | 4,00 | 0,55 | 0,50 | 15 | 89,8 |
| 24 | G.W. | m | 38 | u | IVB | LA | u | 26,00 | 2,89 | 2,23 | 975,5 | 1 |
| 25 | D.T. | m | 14 | u | IVA | MT | u | 38,92 | 7,38 | 2,82 | 1152,5 | 84,14 |
| 26 | R.E. | m | 68 | u | IVB | MT | u | 11,15 | 1,99 | 1,29 | 30 | 1 |
| 27 | K.C. | m | 18 | u | IVB | MT | u | 9,60 | 1,20 | 0,85 | 97 | 3,48 |
| 28 | S.A. | w | 32 | b | IA | NS | VR | 1o,8o | 1,15 | 1,35 | 115 | 35,6 |
| 29 | S.R. | m | 20 | b | IA | LR | VR | 9,20 | 1,80 | 0,80 | 87,21 | 1 |
| 30 | H.B. | w | 24 | b | IA | NS | TR | 12,20 | 2,75 | 1,30 | 57,88 | 1 |
| 31 | M.K. | w | 22 | b | IIB | NS | VR | 10,70 | 1,60 | 0,65 | 212 | 68,6 |
| 32 | W.E. | w | 24 | b | IIA | NS | VR | 15,40 | 1,70 | 1,10 | 3046 | 1 |
| 33 | F.E. | w | 42 | b | IIA | NS | Rez | 15,40 | 2,6o | 0,70 | 186 | 15,3 |
| 34 | P.M. | w | 21 | b | IIA | NS | u | 17,00 | 2,35 | 1,85 | 163 | 26,3 |

Tabelle 26 a:

| Pat Nr. | Name | Ge | Alter | Th | Stadium | Hist. | Ver-lauf | lg G [g/l] | lg A [g/l] | lg M [g/l] | lg E [IU/ml] | lg D [IU/ml] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 35 | H.T. | w | 56 | b | $II_E$ | LA | TR | 11,20 | 4,15 | 0,75 | 34 | 56,4 |
| 36 | L.H. | m | 67 | b | IIA | MT | VR | 15,80 | 2,05 | 1,85 | 33,12 | - |
| 37 | S.E. | m | 18 | b | IIA | MT | PRO | 9,40 | 3,05 | 1,10 | 2430,05 | 1 |
| 38 | J.R. | w | 45 | b | IIB | MT | VR | 13,00 | 1,90 | 0,65 | 15 | 1 |
| 39 | B.C. | w | 29 | b | IIIB | NS | u | 13,74 | 3,93 | 5,47 | 136,2 | 1 |
| 40 | H.H. | m | 39 | b | IIIA | MT | u | 23,78 | 2,78 | 3,38 | 438 | 1 |
| 41 | H.M. | w | 42 | b | IIIA | NS | TR | 12,60 | 2,40 | 3,25 | 182 | 1 |
| 42 | S.H. | m | 54 | b | IIIB | NS | PRO | 4,00 | 0,20 | 0,10 | 15 | 1 |
| 43 | S.W. | m | 70 | b | IIIA | MT | Rez | 6,20 | 1,40 | 0,75 | 15 | 1 |
| 44 | R.A. | w | 21 | b | IIIA | NS | u | 13,40 | 1,80 | 1,45 | 90,3 | 1 |
| 45 | H.K. | m | 40 | b | IIIB | MT | u | 14,00 | 1,90 | 1,05 | 15 | 1 |
| 46 | G.U. | m | 42 | b | IIIA | LR | u | 16,30 | 0,20 | 0,50 | 337,6 | 1 |
| 47 | W.U. | m | 43 | b | IIIA | MT | u | 16,40 | 2,80 | 0,95 | 96,5 | 1 |
| 48 | W.M. | m | 47 | b | IIIA | NS | VR | 17,00 | 2,85 | 2,25 | 3963 | 1 |
| 49 | M.A. | w | 21 | b | IIIB | LR | PRO | 22,00 | 1,30 | 1,05 | 6617 | 240,3 |
| 50 | G.J. | m | 59 | b | IIIB | MT | VR | 15,40 | 2,00 | 1,45 | 30 | 49,3 |
| 51 | K.U. | w | 49 | b | IIIA | NS | u | 10,40 | 1,35 | 0,65 | 45 | 17,78 |
| 52 | L.H. | w | 28 | b | IVB | NS | TR | 20,03 | 3,20 | 2,65 | 586,6 | 66,53 |
| 53 | W.M. | m | 22 | b | IVA | MT | TR | 15,20 | 2,09 | 1,89 | 143 | 40,81 |
| 54 | B.R. | w | 16 | b | IVB | MT | VR | 7,80 | 1,15 | 0,40 | 38 | 18,6 |
| 55 | J.B. | w | 34 | b | IVB | NS | VR | 11,80 | 1,60 | 1,40 | 48 | 1 |
| 56 | K.R. | m | 48 | b | IVB | LA | TR | 13,40 | 2,25 | 2,85 | 1476 | 1 |
| 57 | K.C. | m | 19 | b | IVB | MT | VR | 6,10 | 0,95 | 0,95 | 97 | 1 |
| 58 | L.H. | w | 30 | b | IVB | NS | TR | 11,00 | 1,45 | 1,00 | 93 | 68,6 |
| 59 | S.S. | m | 29 | b | IVB | NS | PRO | 6,60 | 1,20 | 0,55 | 57 | 17,8 |
| 60 | B.H. | m | 63 | b | IVB | LA | PRO | 4,60 | 0,75 | 0,25 | 15 | 1 |
| 61 | A.E. | w | 51 | b | IVA | NS | Rez | 14,40 | 1,15 | 0,50 | 404 | 1 |
| 62 | S.H. | w | 22 | b | IVB | MT | Rez | 12,70 | 3,45 | 0,55 | 451,7 | 14,9 |
| 63 | B.M. | m | 42 | b | IVB | LA | PRO | 8,30 | 0,60 | 0,45 | 15 | 1 |
| 64 | T.A. | m | 73 | b | IVB | MT | Rez | 17,40 | 2,05 | 1,00 | 1113,9 | 1 |
| 65 | M.C. | m | 70 | b | IVB | MT | PRO | 3,40 | 0,30 | 0,50 | 15 | 1 |
| 66 | F.M. | m | 24 | b | IVB | NS | VR | 11,80 | 1,80 | 0,80 | 944,6 | 77,8 |
| 67 | G.F. | m | 51 | b | IVB | LR | PRO | 12,20 | 1,90 | 0,60 | 83,4 | 16,4 |
| 68 | L.M. | m | 53 | b | IVB | LA | u | 6,50 | 0,70 | 0,45 | 15 | 1 |

Fortsetzung Tabelle 26 a:

| Pat. Nr. | Name | Ge. | Alter | Th. | Ver-lauf | IgG [g/l] | IgA [g/l] | IgM [g/l] | IgE [IU/ml] | IgD [IU/ml] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | B.A. | m | 76 | u | u | 13,40 | 2,25 | 1,30 | 51 | 19,34 |
| 2 | R.R. | w | 70 | u | u | 21,00 | 0,50 | 1,00 | 15 | 1 |
| 3 | S.L. | m | 78 | u | u | 11,80 | 0,40 | 0,15 | 33 | 1 |
| 4 | P.G. | w | 63 | u | u | 9,80 | 2,15 | 0,65 | 15 | 25,5 |
| 5 | B.C. | w | 68 | b | u | 4,10 | 0,50 | 1,40 | 30 | 33,75 |
| 6 | M.H. | m | 42 | b | u | 3,40 | 0,35 | 0,20 | 37 | 1 |
| 7 | S.A. | w | 69 | b | PRO | 3,10 | 0,25 | 0,40 | 41 | 1 |
| 8 | S.R. | w | 38 | b | PRO | 6,20 | 0,65 | 0,60 | 15 | 1 |
| 9 | S.K. | w | 64 | b | u | 11,20 | 0,60 | 1,70 | 39 | 1 |
| 10 | H.F. | m | 48 | b | PRO | 7,60 | 0,50 | 0,30 | 15 | 1 |
| 11 | R.R. | w | 71 | b | u | 2,60 | 0,20 | 0,40 | 15 | 1 |
| 12 | S.W. | m | 67 | b | u | 2,10 | 0,20 | 0,25 | 15 | 1 |
| 13 | S.E. | w | 61 | b | u | 3,40 | 0,20 | 0,25 | 38 | 1 |
| 14 | G.E. | w | 55 | b | PRO | 6,00 | 0,65 | 0,30 | 31,8 | 1 |
| 15 | R.A. | m | 56 | b | Rez | 7,80 | 0,65 | 0,60 | 15 | 1 |
| 16 | E.M. | w | 50 | b | PRO | 3,40 | 0,45 | 0,25 | 15 | 1 |
| 17 | R.G. | m | 63 | b | u | 5,40 | 0,15 | 0,25 | 15 | 1 |

Tabelle 26 b:

Tabelle 26: Aufstellung der für die Hodgkin - (Tab. 26 a) und CLL - (Tab. 26 b) ermittelten Plasmakonzentrationen für die Immunglobuline G, A, M, D und E sowie des Alters, des Geschlechts und des Behandlungszustandes der Patienten in Abhängigkeit vom Ausbreitungsstadium, der Histologie und des klinischen Verlaufs. (Abk. s. "Zeichenerklärung")

| Nr. | Name | Ge. | Alter | Th. | Stadium | Hist. | Verlauf | Datum | IgG [g/l] | IgA [g/l] | IgM [g/l] | IgE [IU/ml] | IgD [IU/ml] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | K.C. | m | 19 | u | IVB | MT | u | 11.01.80 | 9,60 | 1,20 | 0,85 | 97 | 3,48 |
| | K.C. | m | 19 | b | IVB | MT | VR | 06.08.80 | 6,10 | 0,95 | 0,95 | 97 | 1 |
| 2 | L.H. | w | 28 | b | IVB | NS | TR | 06.02.79 | 20,02 | 3,20 | 2,65 | 586,6 | 66,53 |
| | L.H. | w | 30 | b | IVB | NS | TR | 03.11.80 | 11,00 | 1,45 | 1,00 | 93 | 68,6 |
| 3 | M.K. | w | 22 | b | IIB | NS | VR | 22.07.80 | 10,70 | 1,60 | 0,65 | 212 | 68,6 |
| | M.K. | w | 22 | b | IIB | NS | VR | 24.10.80 | 12,00 | 1,55 | 0,60 | 2958 | 61,8 |
| 4 | B.R. | w | 16 | b | IVB | MT | VR | 30.10.80 | 7,80 | 1,15 | 0,40 | 38 | 18,6 |
| | B.R. | w | 16 | b | IVB | MT | VR | 04.11.80 | 7,60 | 1,15 | 0,45 | 29 | 41,9 |
| 5 | B.H. | m | 63 | b | IVB | LA | PRO | 24.11.80 | 4,60 | 0,75 | 0,25 | 15 | 1 |
| | B.H. | m | 63 | b | IVB | LA | PRO | 15.12.80 | 5,20 | 0,85 | 0,35 | 15 | 27,5 |
| | B.H. | m | 63 | b | IVB | LA | PRO | 22.12.80 | 6,60 | 1,30 | 0,60 | 15 | 1 |
| 6 | S.S. | m | 29 | b | IVB | NS | PRO | 30.10.80 | 6,60 | 1,20 | 0,55 | 57 | 17,8 |
| | S.S. | m | 29 | b | IVB | NS | u | 20.01.81 | 3,40 | 0,75 | 0,70 | 31,5 | 1 |
| 7 | H.M. | w | 42 | b | IIIA | NS | TR | 30.10.80 | 12,60 | 2,40 | 3,25 | 182 | 1 |
| | H.M. | w | 42 | b | IIIA | NS | VR | 20.01.81 | 12,00 | 2,05 | 2,35 | 87,7 | 1 |
| 8 | A.E. | w | 51 | b | IVA | NS | Rez | 05.02.81 | 14,40 | 1,15 | 0,50 | 404 | 1 |
| | A.E. | w | 52 | b | IVA | NS | PRO | 05.01.82 | 4,00 | 0,20 | 0,20 | 15 | 1 |
| | A.E. | w | 52 | b | IVA | NS | PRO | 19.01.82 | 31,20 | 0,20 | 0,25 | 15 | 1 |
| 9 | P.M. | w | 21 | u | IIA | NS | u | 17.02.81 | 13,80 | 2,25 | 1,75 | 236 | 44,7 |
| | P.M. | w | 21 | b | IIA | NS | u | 01.04.81 | 17,00 | 2,35 | 1,85 | 163 | 26,3 |
| 10 | S.H. | m | 54 | u | IIIB | NS | u | 23.10.80 | 1,30 | 3,95 | 1,40 | 72 | 1 |
| | S.H. | m | 54 | b | IIIB | NS | PRO | 11.06.81 | 4,00 | 0,20 | 0,10 | 15 | 1 |
| 11 | S.H. | w | 22 | b | IVB | MT | Rez | 11.06.81 | 12,00 | 3,35 | 0,55 | 311,9 | 24,3 |
| | S.H. | w | 22 | b | IVB | MT | PRO | 28.11.81 | 12,70 | 3,45 | 0,55 | 451,7 | 14,9 |
| 12 | T.A. | m | 73 | b | IVB | MT | Rez | 26.08.81 | 17,40 | 2,05 | 1,00 | 1113,9 | 1 |
| | T.A. | m | 73 | b | IVB | MT | Rez | 08.09.81 | 16,90 | 1,85 | 1,75 | 224,04 | 1 |

Tabelle 27 a:

| Nr | Name | Ge. | Alter | Th. | Stadium | Hist. | Verlauf | Datum | IgG[g/l] | IgA[g/l] | IgM[g/l] | IgE[I.U/ml] | IgD[I.U/ml] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 13 | B.M. | m | 42 | b | IVB | LA | PRO | 31.07.81 | 8,30 | 0,60 | 0,45 | 15 | 1 |
| | B.M. | m | 42 | b | IVB | LA | PRO | 26.08.81 | 1o,20 | 0,70 | 0,80 | 15 | 1 |
| | B.M. | m | 42 | b | IVB | LA | PRO | 11.09.81 | 7,60 | 0,45 | 0,40 | 15 | 1 |
| | B.M. | m | 42 | b | IVB | LA | PRO | 30.09.81 | 6,00 | 0,60 | 0,35 | 15 | 1 |
| | B.M. | m | 42 | b | IVB | LA | PRO | 06.10.81 | 6,40 | 0,60 | 0,40 | 15 | 1 |
| | B.M. | m | 42 | b | IVB | LA | PRO | 21.10.81 | 6,20 | 0,60 | 0,55 | 15 | 1 |
| | B.M. | m | 42 | b | IVB | LA | PRO | 04.11.81 | 4,60 | 0,55 | 0,55 | 15 | 1 |
| | B.M. | m | 42 | b | IVB | LA | PRO | 12.11.81 | 4,00 | 0,55 | 0,50 | 15 | 1 |
| | B.M. | m | 42 | b | IVB | LA | PRO | 20.11.81 | 3,40 | 0,45 | 0,25 | 15 | 1 |
| 14 | S.W. | m | 70 | b | IIIA | MT | Rez | 26.08.81 | 6,20 | 1,40 | 0,75 | 15 | 1 |
| | S.W. | m | 70 | b | IIIA | MT | Rez | 22.10.81 | 5,80 | 1,25 | 0,80 | 15 | 1 |
| | S.W. | m | 70 | b | IIIA | MT | Rez | 24.11.81 | 10,60 | 1,90 | 1,30 | 67,51 | 1 |
| 15 | M.C. | m | 70 | b | IVB | MT | PRO | 05.10.81 | 3,40 | 0,30 | 0,50 | 15 | 1 |
| | M.C. | m | 70 | b | IVB | MT | PRO | 23.10.81 | 3,90 | 0,30 | 0,25 | 15 | 1 |
| | M.C. | m | 70 | b | IVB | MT | PRO | 22.11.81 | 3,60 | 0,20 | 0,70 | 15 | 1 |
| 16 | R.A. | w | 21 | u | IIIA | NS | u | 20.10.81 | 14,00 | 2,10 | 1,30 | 162,6 | 6,2 |
| | R.A. | w | 21 | b | IIIA | NS | TR | 04.11.81 | 13,40 | 1,80 | 1,45 | 90,3 | 1 |
| 17 | S.R. | m | 17 | u | IA | LR | u | 27.12.78 | 15,20 | 2,98 | 1,65 | 150,8 | 1 |
| | S.R. | m | 20 | b | IA | LR | VR | 26.11.81 | 9,20 | 1,80 | 0,80 | 87,21 | 1 |
| 18 | B.C. | w | 29 | b | IIIB | NS | u | 23.02.79 | 13,74 | 3,93 | 5,47 | 136,2 | 1 |
| | B.C. | w | 32 | b | IIIB | NS | Rez | 27.11.81 | 13,70 | 1,85 | 2,50 | 108,2 | 1 |
| 19 | W.U. | m | 43 | b | IIIA | MT | u | 23.10.81 | 16,40 | 2,80 | 0,95 | 96,5 | 1 |
| | W.U. | m | 43 | b | IIIA | MT | u | 18.12.81 | 16,80 | 2,95 | 1,00 | 136,5 | 1 |
| 20 | S.E. | m | 18 | b | IIA | MT | PRO | 31.12.81 | 9,40 | 3,05 | 1,10 | 2430,1 | 1 |
| | S.E. | m | 18 | b | IIA | MT | PRO | 08.01.82 | 12,80 | 3,65 | 1,35 | 1829 | 1 |

Fortsetzung Tabelle 27 a:

| Nr. | Name | Ge. | Alter | Th. | Verlauf | Datum | IgG[g/l] | IgA[g/l] | IgM[g/l] | IgE[IU/ml] | IgD[IU/ml] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | S.R. | w | 38 | b | PRO | 13.02.80 | 6,20 | 0,65 | 0,60 | 15 | 1 |
| | S.R. | w | 39 | b | PRO | 11.11.81 | 6,00 | 0,35 | 0,25 | 15 | 1 |
| 2 | B.C. | w | 68 | b | u | 28.10.80 | 4,10 | 0,50 | 1,40 | 30 | 33,75 |
| | B.C. | w | 69 | b | PRO | 08.10.81 | 3,30 | 0,20 | 0,45 | 15 | 1 |
| | B.C. | w | 69 | b | PRO | 22.10.81 | 3,00 | 0,20 | 0,40 | 15 | 1 |
| 3 | S.K. | w | 64 | b | u | 12.11.80 | 11,20 | 0,60 | 1,70 | 39 | 1 |
| | S.K. | w | 64 | b | u | 03.12.80 | 12,40 | 0,35 | 1,10 | 53,9 | 1 |
| | S.K. | w | 65 | b | u | 06.04.81 | 9,30 | 0,20 | 0,70 | 37 | 1 |
| 4 | R.R. | w | 70 | b | u | 24.03.81 | 21,00 | 0,50 | 1,000 | 15 | 1 |
| | R.R. | w | 71 | b | u | 09.10.81 | 2,60 | 0,20 | 0,40 | 15 | 1 |
| 5 | S.W. | m | 67 | b | u | 10.04.81 | 2,10 | 0,20 | 0,25 | 15 | 1 |
| | S.W. | m | 67 | b | PRO | 23.11.81 | 2,20 | 0,20 | 0,40 | 15 | 1 |
| | S.W. | m | 67 | b | u | 09.12.81 | 2,70 | 0,20 | 0,35 | 15 | 1 |
| 6 | S.E. | w | 61 | b | u | 22.04.81 | 3,40 | 0,20 | 0,25 | 38 | 1 |
| | S.E. | w | 62 | b | u | 26.11.81 | 3,80 | 0,20 | 0,10 | 15 | 17,2 |
| 7 | R.A. | m | 56 | b | Rez | 26.08.81 | 7,80 | 0,65 | 0,60 | 15 | 1 |
| | R.A. | m | 56 | b | TR | 08.09.81 | 5,10 | 0,45 | 0,25 | 15 | 1 |
| 8 | E.M. | w | 50 | b | PRO | 20.11.81 | 3,40 | 0,45 | 0,25 | 15 | 1 |
| | E.M. | w | 50 | b | PRO | 23.11.81 | 5,20 | 0,80 | 0,50 | 15 | 1 |
| 9 | R.G. | m | 63 | b | u | 23.11.81 | 5,40 | 0,15 | 0,25 | 15 | 1 |
| | R.G. | m | 63 | b | u | 21.12.81 | 6,00 | 0,40 | 0,60 | 15 | 1 |

Tabelle 27 b:

Tabelle 27: Aufstellung der Immunglobulin-Konzentrationen aus den Verlaufsbeobachtungen einiger Patienten mit M. Hodgkin (Tab. 27 a) und CLL (Tab. 27 b) sowie einiger weiterer klinischer Daten.

| Pat. Nr. | Name | Ge. | Alter | Th | Stadium | Hist. | Ver-lauf | $\beta_2$m [µg/l] | Creatinin [mg/100ml] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | S.R. | m | 17 | u | IA | LR | u | 1362 | 0,95 |
| 2 | N.C. | w | 76 | u | IA | MT | u | 4032 | 1,23 |
| 3 | M.J. | m | 37 | u | IA | MT | u | 1631 | 1,0 |
| 4 | V.V. | w | 19 | u | IA | LR | u | 1661 | 0,8 |
| 5 | W.W | w | 31 | u | IIA | MT | u | 1197 | 0,92 |
| 6 | E.E. | m | 34 | u | IIB | MT | u | 1807 | 1,33 |
| 7 | S.A. | m | 34 | u | IIB | LR | u | 1805 | 0,84 |
| 8 | B.E. | m | 25 | u | IIB | MT | u | 1239 | 0,88 |
| 9 | R.K. | m | 70 | u | IIA | MT | u | 730 | 1,2 |
| 10 | K.V. | w | 16 | u | IIA | MT | u | 1559 | 0,5 |
| 11 | Z.M. | w | 57 | u | IIA | NS | u | 1920 | 1,0 |
| 12 | P.M. | w | 16 | u | IIA | NS | u | 2016 | 0,6 |
| 13 | S.B. | w | 66 | u | IIIB | MT | u | 3529 | 1,44 |
| 14 | H.F. | m | 58 | u | IIIA | NS | u | 3175 | 0,88 |
| 15 | M.M. | w | 62 | u | IIIA | LA | u | 1074 | 0,8 |
| 16 | T.J. | m | 21 | u | IIIB | NS | u | 1403 | 1,07 |
| 17 | R.S. | w | 24 | u | IIIA | MT | u | 2512 | 0,88 |
| 18 | P.J. | m | 48 | u | IIIB | MT | u | 4631 | 1,07 |
| 19 | A.K. | m | 67 | u | IIIA | MT | u | 2407 | 1,25 |
| 20 | S.H. | m | 54 | u | IIIB | NS | u | 8296 | 2,6 |
| 21 | S.J. | m | 29 | u | IIIB | MT | u | 2816 | 1,0 |
| 22 | R.A. | w | 21 | u | IIIA | NS | u | 1499 | 0,9 |
| 23 | O.E. | w | 42 | u | IIIB | NS | u | 1727 | 1,1 |
| 24 | G.W. | m | 38 | u | IVB | LA | u | 3932 | 1,25 |
| 25 | D.T. | m | 14 | u | IVA | MT | u | 1563 | 0,7 |
| 26 | R.E. | m | 68 | u | IVB | MT | u | 120 | 1,1 |
| 27 | K.C. | m | 18 | u | IVB | MT | u | 3411 | 0,9 |
| 28 | S.A. | w | 32 | b | IA | NS | VR | 1503 | 0,9 |
| 29 | S.R. | m | 20 | b | IA | LR | VR | 1959 | 1,2 |
| 30 | H.B. | w | 24 | b | IA | NS | TR | 899 | 1,1 |
| 31 | M.K. | w | 22 | b | IIB | NS | VR | 1842 | 0,8 |
| 32 | W.E. | w | 24 | b | IIA | NS | VR | 2243 | 0,9 |
| 33 | F.E. | w | 42 | b | IIA | NS | Rez | 2071 | 0,9 |
| 34 | P.M. | w | 21 | b | IIA | NS | u | 1770 | 0,9 |

Tabelle 28 a:

| Pat Nr. | Name | Ge | Alter | Th | Stadium | Hist. | Ver-lauf | $\beta_2$m [µg/l] | Creatinin [mg/100ml] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 35 | H.T. | w | 56 | b | $II_E$ | LA | TR | 3584 | 0,9 |
| 36 | L.H. | m | 67 | b | IIA | MT | VR | 2285 | 0,9 |
| 37 | S.E. | m | 18 | b | IIA | MT | PRO | 1613 | 1,2 |
| 38 | J.R. | w | 45 | b | IIB | MT | VR | 2164 | 0,9 |
| 39 | B.C. | w | 29 | b | IIIB | NS | u | 1435 | 0,94 |
| 40 | H.H. | m | 39 | b | IIIA | MT | u | 1534 | 0,9 |
| 41 | H.M. | w | 42 | b | IIIA | NS | TR | 1371 | 0,8 |
| 42 | S.H. | m | 54 | b | IIIB | NS | PRO | 5101 | 0,8 |
| 43 | S.W. | m | 70 | b | IIIA | MT | Rez | 1920 | 1,1 |
| 44 | R.A. | w | 21 | b | IIIA | NS | u | 1176 | 0,9 |
| 45 | H.K. | m | 40 | b | IIIB | MT | u | 3272 | 0,5 |
| 46 | G.U. | m | 42 | b | IIIA | LR | u | 2637 | 1,2 |
| 47 | W.U. | m | 43 | b | IIIA | MT | u | 1539 | 1,1 |
| 48 | W.M. | m | 47 | b | IIIA | NS | VR | 1677 | 0,9 |
| 49 | M.A. | w | 21 | b | IIIB | LR | PRO | 2512 | 1,0 |
| 50 | G.J. | m | 59 | b | IIIB | MT | VR | 1496 | 1,1 |
| 51 | K.U. | w | 49 | b | IIIA | NS | u | 1940 | 0,9 |
| 52 | L.H. | w | 28 | b | IVB | NS | TR | 903 | 0,7 |
| 53 | W.M. | m | 22 | b | IVA | MT | TR | 1427 | 0,84 |
| 54 | B.R. | w | 16 | b | IVB | MT | VR | 1152 | 0,7 |
| 55 | J.B. | w | 34 | b | IVB | NS | VR | 1670 | 0,8 |
| 56 | K.R. | m | 48 | b | IVB | LA | TR | 5150 | 0,9 |
| 57 | K.C. | m | 19 | b | IVB | MT | VR | 1779 | 0,9 |
| 58 | L.H. | w | 30 | b | IVB | NS | TR | 1656 | 0,8 |
| 59 | S.S. | m | 29 | b | IVB | NS | PRO | 2419 | 0,6 |
| 60 | B.H. | m | 63 | b | IVB | LA | PRO | 3919 | 1,05 |
| 61 | A.E. | w | 51 | b | IVA | NS | Rez | 5100 | 0,7 |
| 62 | S.H. | w | 22 | b | IVB | MT | Rez | 2279 | 0,7 |
| 63 | B.M. | m | 42 | b | IVB | LA | PRO | 4736 | 1,1 |
| 64 | T.A. | m | 73 | b | IVB | MT | Rez | 2119 | 1,3 |
| 65 | M.C. | m | 70 | b | IVB | MT | PRO | 2560 | 0,9 |
| 66 | F.M. | m | 24 | b | IVB | NS | VR | 1704 | 1,2 |
| 67 | G.F. | m | 51 | b | IVB | LR | PRO | 3486 | 1,0 |
| 68 | L.M. | m | 53 | b | IVB | LA | u | 1590 | 1,3 |

Fortsetzung Tabelle 28 a:

| Pat. Nr. | Name | Ge. | Alter | Th. | Ver-lauf | $\beta_2$m [µg/l] | Creatinin [mg/100 ml] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | B.A. | m | 76 | u | u | 1972 | 0,9 |
| 2 | R.R. | w | 70 | u | u | 9545 | 1,32 |
| 3 | S.L. | m | 78 | u | u | 2043 | 1,0 |
| 4 | P.G. | w | 63 | u | u | 4063 | 1,2 |
| 5 | B.C. | w | 68 | b | u | 8053 | 1,2 |
| 6 | M.H. | m | 42 | b | u | 6271 | 1,2 |
| 7 | S.A. | w | 69 | b | PRO | 5132 | 1,2 |
| 8 | S.R. | w | 38 | b | PRO | 2475 | 1,2 |
| 9 | S.K. | w | 64 | b | u | 13410 | 1,0 |
| 10 | H.F. | m | 48 | b | PRO | 6837 | 0,78 |
| 11 | R.R. | w | 71 | b | u | 8286 | 1,2 |
| 12 | S.W. | m | 67 | b | u | 8231 | 1,2 |
| 13 | S.E. | w | 61 | b | u | 6513 | 0,9 |
| 14 | G.E. | w | 55 | b | PRO | 4574 | 1,0 |
| 15 | R.A. | m | 56 | b | Rez | 4290 | 1,6 |
| 16 | E.M. | w | 50 | b | PRO | 1258 | 0,8 |
| 17 | R.G. | m | 63 | b | u | 3214 | 1,7 |

Tabelle 28 b:

Tabelle 28: Aufstellung der Plasmakonzentrationen für $\beta_2$-Mikroglobulin und Kreatinin, für M. Hodgkin (Tab. 28 a) und CLL (Tab. 28 b). (Weitere Erklärungen s. Tab. 26, Abk. s. "Zeichenerklärung")

| Nr. | Name | Ge. | Alter | Th. | Stadium | Hist. | Verlauf | Datum | $\beta_2$m [µg/l] | Creatinin [mg/100ml] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | K.C. | m | 19 | u | IVB | MT | u | 11.01.80 | 3411 | 0,9 |
| | K.C. | m | 19 | b | IVB | MT | VR | 06.08.80 | 1779 | 0,9 |
| 2 | L.H. | w | 28 | b | IVB | NS | TR | 06.02.79 | 903 | 0,7 |
| | L.H. | w | 30 | b | IVB | NS | TR | 03.11.80 | 1656 | 0,8 |
| 3 | M.K. | w | 22 | b | IIB | NS | VR | 22.07.80 | 1842 | 0,8 |
| | M.K. | w | 22 | b | IIB | NS | VR | 24.10.80 | 1589 | 0,8 |
| 4 | B.R. | w | 16 | b | IVB | MT | VR | 30.10.80 | 1152 | 0,7 |
| | B.R. | w | 16 | b | IVB | MT | VR | 04.11.80 | 1028 | 0,7 |
| 5 | B.H. | m | 63 | b | IVB | LA | PRO | 24.11.80 | 3919 | 1,05 |
| | B.H. | m | 63 | b | IVB | LA | PRO | 15.12.80 | 5598 | 2,41 |
| | B.H. | m | 63 | b | IVB | LA | PRO | 22.12.80 | 4407 | 1,2 |
| 6 | S.S. | m | 29 | b | IVB | NS | PRO | 30.10.80 | 2419 | 0,6 |
| | S.S. | m | 29 | b | IVB | NS | u | 20.01.81 | 3289 | 0,5 |
| 7 | H.M. | w | 42 | b | IIIA | NS | TR | 30.10.80 | 1371 | 0,8 |
| | H.M. | w | 42 | b | IIIA | NS | VR | 20.01.81 | 1840 | 0,9 |
| 8 | A.E. | w | 51 | b | IVA | NS | Rez | 05.02.81 | 5100 | 0,7 |
| | A.E. | w | 52 | b | IVA | NS | PRO | 05.01.82 | 3011 | 0,6 |
| | A.E. | w | 52 | b | IVA | NS | PRO | 19.01.82 | 4029 | 0,8 |
| 9 | P.M. | w | 21 | u | IIA | NS | u | 17.02.81 | 2016 | 0,9 |
| | P.M. | w | 21 | b | IIA | NS | u | 01.04.81 | 1770 | 0,9 |
| 10 | S.H. | m | 54 | u | IIIB | NS | u | 23.10.80 | 8296 | 2,6 |
| | S.H. | m | 54 | b | IIIB | NS | PRO | 11.06.81 | 5101 | 0,8 |
| 11 | S.H. | w | 22 | b | IVB | MT | Rez | 11.06.81 | 2354 | 0,9 |
| | S.H. | w | 22 | b | IVB | MT | PRO | 28.11.81 | 2279 | 0,7 |
| 12 | T.A. | m | 73 | b | IVB | MT | Rez | 26.08.81 | 2119 | 1,3 |
| | T.A. | m | 73 | b | IVB | MT | Rez | 08.09.81 | 2439 | 1,4 |

Tabelle 29 a:

| Nr | Name | Ge. | Alter | Th. | Stadium | Hist. | Verlauf | Datum | β m [ug/l] | Creatinin [mg/100ml] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 13 | B.M. | m | 42 | b | IVB | LA | PRO | 31.07.81 | 4736 | 1,1 |
| | B.M. | m | 42 | b | IVB | LA | PRO | 26.08.81 | 3291 | 0,7 |
| | B.M. | m | 42 | b | IVB | LA | PRO | 11.09.81 | 4209 | 1,0 |
| | B.M. | m | 42 | b | IVB | LA | PRO | 30.09.81 | 5942 | 0,8 |
| | B.M. | m | 42 | b | IVB | LA | PRO | 06.10.81 | 5277 | 0,7 |
| | B.M. | m | 42 | b | IVB | LA | PRO | 21.10.81 | 7469 | 1,2 |
| | B.M. | m | 42 | b | IVB | LA | PRO | 04.11.81 | 3821 | 0,9 |
| | B.M. | m | 42 | b | IVB | LA | PRO | 12.11.81 | 2107 | 0,5 |
| | B.M. | m | 42 | b | IVB | LA | PRO | 20.11.81 | 3055 | 0,4 |
| 14 | S.W. | m | 70 | b | IIIA | MT | Rez | 26.08.81 | 1920 | 1,1 |
| | S.W. | m | 70 | b | IIIA | MT | Rez | 22.10.81 | 1910 | 0,9 |
| | S.W. | m | 70 | b | IIIA | MT | Rez | 24.11.81 | 3670 | 0,4 |
| 15 | M.C. | m | 70 | b | IVB | MT | PRO | 05.10.81 | 2560 | 0,9 |
| | M.C. | m | 70 | b | IVB | MT | PRO | 23.10.81 | 2165 | 1,1 |
| | M.C. | m | 70 | b | IVB | MT | PRO | 22.11.81 | 4443 | 1,1 |
| 16 | R.A. | w | 21 | u | IIIA | NS | u | 20.10.81 | 1499 | 0,9 |
| | R.A. | w | 21 | b | IIIA | NS | TR | 04.11.81 | 1176 | 0,9 |
| 17 | S.R. | m | 17 | u | IA | LR | u | 27.12.78 | 1362 | 0,95 |
| | S.R. | m | 20 | b | IA | LR | VR | 26.11.81 | 1959 | 1,2 |
| 18 | B.C. | w | 29 | b | IIIB | NS | u | 23.02.79 | 1435 | 0,94 |
| | B.C. | w | 32 | b | IIIB | NS | Rez | 27.11.81 | 1502 | 1,0 |
| 19 | W.U. | m | 43 | b | IIIA | MT | u | 23.10.81 | 1539 | 1,1 |
| | W.U. | m | 43 | b | IIIA | MT | u | 18.12.81 | 1951 | 1,4 |
| 20 | S.E. | m | 18 | b | IIA | MT | PRO | 31.12.81 | 1613 | 1,2 |
| | S.E. | m | 18 | b | IIA | MT | PRO | 08.01.82 | 1983 | 1,4 |

Fortsetzung Tabelle 29 a:

| Nr. | Name | Ge. | Alter | Th. | Verlauf | Datum | $\beta_2$m [ug/l] | Creatinin [mg/100 ml] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | S.R. | w | 38 | b | PRO | 13.02.80 | 2474 | 1,2 |
| | S.R. | w | 39 | b | PRO | 11.11.81 | 28623 | 1,2 |
| 2 | B.C. | w | 68 | b | u | 28.10.80 | 8053 | 1,2 |
| | B.C. | w | 69 | b | PRO | 08.10.81 | 10490 | 2,9 |
| | B.C. | w | 69 | b | PRO | 22.10.81 | 14947 | 5,93 |
| 3 | S.K. | w | 64 | b | u | 12.11.80 | 13410 | 1,0 |
| | S.K. | w | 64 | b | u | 03.12.80 | 18345 | 0,8 |
| | S.K. | w | 65 | b | u | 06.04.81 | 17388 | 1,0 |
| 4 | R.R. | w | 70 | b | u | 24.03.81 | 9545 | 1,32 |
| | R.R. | w | 71 | b | u | 09.10.81 | 8286 | 1,2 |
| 5 | S.W. | m | 67 | b | u | 10.04.81 | 8231 | 1,2 |
| | S.W. | m | 67 | b | PRO | 23.11.81 | 9795 | 1,2 |
| | S.W. | m | 67 | b | u | 09.12.81 | 9725 | 1,2 |
| 6 | S.E. | w | 61 | b | u | 22.04.81 | 6513 | 0,9 |
| | S.E. | w | 62 | b | u | 26.11.81 | 6128 | 0,8 |
| 7 | R.A. | m | 56 | b | Rez | 26.08.81 | 4290 | 1,6 |
| | R.A. | m | 56 | b | TR | 08.09.81 | 4236 | 1,6 |
| 8 | E.M. | w | 50 | b | PRO | 20.11.81 | 1258 | 0,8 |
| | E.M. | w | 50 | b | PRO | 23.11.81 | 1507 | 0,8 |
| 9 | R.G. | m | 63 | b | u | 23.11.81 | 3214 | 1,7 |
| | R.G. | m | 63 | b | u | 21.12.81 | 3205 | 1,5 |

Tabelle 29 b:

Tabelle 29: $\beta_2$-Mikroglobulin-Konzentrationen und Kreatininwerte einiger Patienten mit M. Hodgkin (Tab. 29 a) und CLL (Tab. 29 b) im Verlauf. (Weitere Erklärungen s. Tab. 26, Abk. s. "Zeichenerklärung")

| Pat. Nr. | Name | Ge. | Alter | Th. | Stadium | Hist. | Ver-lauf | Ferritin [ng/ml] | Transf. [g/l] | Hb [g/100ml] | Hkt [%] | Erys [Mill./µl] | Eisen [µg/100ml] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | S.R. | m | 17 | u | IA | LR | u | 129,4 | 402 | 15,0 | 42,4 | 5,42 | - |
| 2 | N.C. | w | 76 | u | IA | MT | u | 95,1 | 406 | 13,4 | 37,7 | 4,13 | - |
| 3 | M.J. | m | 37 | u | IA | MT | u | 127,4 | 350 | 18,3 | 50,5 | 5,18 | 66 |
| 4 | V.V. | w | 19 | u | IA | LR | u | 58,9 | 320 | 13,4 | 39,7 | 4,16 | - |
| 5 | W.W | w | 31 | u | IIA | MT | u | 11,5 | 485 | 12,4 | 35,6 | 3,88 | - |
| 6 | E.E. | m | 34 | u | IIB | MT | u | 300,2 | 605 | 15,8 | 47,9 | 5,31 | - |
| 7 | S.A. | m | 34 | u | IIB | LR | u | 87,4 | 454 | 14,4 | 44,1 | 4,85 | - |
| 8 | B.E. | m | 25 | u | IIB | MT | u | 305,1 | 143 | 9,8 | 31,8 | 3,95 | |
| 9 | R.K. | m | 70 | u | IIA | MT | u | 278,6 | 278 | 11,4 | 33,9 | 4,04 | 48 |
| 10 | K.V. | w | 16 | u | IIA | MT | u | 35,4 | 335 | 14,2 | 43,7 | 4,93 | 47 |
| 11 | Z.M. | w | 57 | u | IIA | NS | u | 54,4 | 300 | 14,3 | 43,9 | 4,73 | 83 |
| 12 | P.M. | w | 16 | u | IIA | NS | u | 96,1 | 259 | 12,9 | 41,5 | 4,91 | 94 |
| 13 | S.B. | w | 66 | u | IIIB | MT | u | 90,7 | 198 | 9,4 | 28,7 | 3,29 | 29 |
| 14 | H.F. | m | 58 | u | IIIA | NS | u | 227,1 | 334 | 16,4 | 48,3 | 5,63 | - |
| 15 | M.M. | w | 62 | u | IIIA | LA | u | 152,4 | 171 | 13,8 | 37,7 | 4,43 | - |
| 16 | T.J. | m | 21 | u | IIIB | NS | u | 252,3 | 317 | 13,9 | 41,5 | 5,57 | - |
| 17 | R.S. | w | 24 | u | IIIA | MT | u | 20 | 521 | 11,7 | 38,0 | 4,76 | - |
| 18 | P.J. | m | 48 | u | IIIB | MT | u | 155,8 | 253 | 12,9 | 39,8 | 4,78 | - |
| 19 | A.K. | m | 67 | u | IIIA | MT | u | 124,5 | 483 | 15,2 | 44,5 | 4,80 | - |
| 20 | S.H. | m | 54 | u | IIIB | NS | u | 382,3 | 305 | 14,0 | 40,8 | 4,56 | - |
| 21 | S.J. | m | 29 | u | IIIB | MT | u | 443,6 | 205 | 12,5 | - | - | 48 |
| 22 | R.A. | w | 21 | u | IIIA | NS | u | 49,3 | 198 | 13,9 | 38,1 | 4,25 | 26 |
| 23 | O.E. | w | 42 | u | IIIB | NS | u | 64,5 | 227 | 14,7 | 43,7 | 5,16 | 6 |
| 24 | G.W. | m | 38 | u | IVB | LA | u | 464,9 | 204 | 9,4 | 31,7 | 4,14 | 25 |
| 25 | D.T. | m | 14 | u | IVA | MT | u | 32,1 | 386 | 12,6 | 39,2 | 4,84 | 25 |
| 26 | R.E. | m | 68 | u | IVB | MT | u | 277,6 | 274 | 14,6 | 42,2 | 4,5 | - |
| 27 | K.C. | m | 18 | u | IVB | MT | u | 663,7 | 175 | 10,9 | - | 4,6 | 27 |
| 28 | S.A. | w | 32 | b | IA | NS | VR | 31,4 | 330 | 12,9 | - | 4,47 | 134 |
| 29 | S.R. | m | 20 | b | IA | LR | VR | 123,3 | 300 | 15,7 | 47,6 | 5,43 | 12 |
| 30 | H.B. | w | 24 | b | IA | NS | TR | 194,9 | 214 | 14,0 | 39,8 | 4,76 | 28 |
| 31 | M.K. | w | 22 | b | IIB | NS | VR | 35,7 | 305 | 12,0 | 35,4 | 3,84 | 128 |
| 32 | W.E. | w | 24 | b | IIA | NS | VR | 69,0 | 330 | 13,5 | 40,1 | 4,5 | - |
| 33 | F.E. | w | 42 | b | IIA | NS | Rez | 47,5 | 247 | 13,3 | 40,3 | 4,57 | 53 |
| 34 | P.M. | w | 21 | b | IIA | NS | u | 202,7 | 236 | 10,7 | 37,4 | 3,98 | - |

Tabelle 30 a:

| Pat Nr. | Name | Ge | Alter | Th | Stadium | Hist | Ver-lauf | Ferritin [ng/ml] | Transf. [g/l] | Hb [g/100ml] | Hkt [%] | Erys [Mill/µl] | Eisen [µg/100ml] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 35 | H.T. | w | 56 | b | $II_E$ | LA | TR | 672,3 | 2,26 | 16,3 | - | 5,57 | - |
| 36 | L.H. | m | 67 | b | IIA | MT | VR | 137,9 | 2,13 | 14,4 | 42,3 | 5,36 | 130 |
| 37 | S.E. | m | 18 | b | IIA | MT | PRO | 120,4 | 2,89 | 13,5 | 39,1 | 4,53 | 38 |
| 38 | J.R. | w | 45 | b | IIB | MT | VR | 219,3 | 1,88 | 12,9 | 38,4 | 4,04 | 95 |
| 39 | B.C. | w | 29 | b | IIIB | NS | u | 77,0 | 3,70 | 12,0 | 38,0 | 3,89 | 39 |
| 40 | H.H. | m | 39 | b | IIIA | MT | u | 128,3 | 4,93 | 13,3 | 38,9 | 4,48 | - |
| 41 | H.M. | w | 42 | b | IIIA | NS | TR | 16,9 | 3,85 | 13,2 | 42,8 | 4,9 | 79 |
| 42 | S.H. | m | 54 | b | IIIB | NS | PRO | 1553,4 | 1,92 | 8,7 | 26,4 | 3,15 | 58 |
| 43 | S.W. | m | 70 | b | IIIA | MT | Rez | 415,7 | 2,52 | 13,0 | 38,6 | 4,33 | 65 |
| 44 | R.A. | w | 21 | b | IIIA | NS | u | 96,6 | 2,27 | - | - | - | 71 |
| 45 | H.K. | m | 40 | b | IIIB | MT | u | 1317,2 | 2,86 | 15,1 | 45,1 | 4,25 | 148 |
| 46 | G.U. | m | 42 | b | IIIA | LR | u | 101,3 | 2,80 | - | - | - | 76 |
| 47 | W.U. | m | 43 | b | IIIA | MT | u | 50,4 | 2,85 | 14,2 | 43,5 | 4,8 | 86 |
| 48 | W.M. | m | 47 | b | IIIA | NS | VR | 109,7 | 2,75 | 16,4 | 46,3 | 5,41 | 47 |
| 49 | M.A. | w | 21 | b | IIIB | LR | PRO | 582,5 | 1,98 | 9,3 | 27,4 | 3,4 | 20 |
| 50 | G.J. | m | 59 | b | IIIB | MT | VR | 169,7 | 3,35 | 15,3 | 47,4 | 5,39 | 112 |
| 51 | K.U. | w | 49 | b | IIIA | NS | u | 43,4 | 3,65 | 12,6 | 40,7 | 4,75 | 99 |
| 52 | L.H. | w | 28 | b | IVB | NS | TR | 149,6 | 1,71 | 12,1 | 12,1 | 4,33 | 25 |
| 53 | W.M. | m | 22 | b | IVA | MT | TR | 76,4 | 4,19 | 13,3 | 41,9 | 4,62 | - |
| 54 | B.R. | w | 16 | b | IVB | MT | VR | 30,6 | 3,15 | - | - | - | 157 |
| 55 | J.B. | w | 34 | b | IVB | NS | VR | 96,2 | 3,35 | 14,1 | 41,1 | 4,34 | 58 |
| 56 | K.R. | m | 48 | b | IVB | LA | TR | 39,4 | 3,60 | 12,6 | 40,3 | 4,75 | - |
| 57 | K.C. | m | 19 | b | IVB | MT | VR | 69,3 | 3,20 | 15,0 | 44,3 | 4,8 | 94 |
| 58 | L.H. | w | 30 | b | IVB | NS | TR | 67,2 | 3,25 | - | - | - | 96 |
| 59 | S.S. | m | 29 | b | IVB | NS | PRO | 208,1 | 2,80 | 11,6 | 37,8 | 4,1 | - |
| 60 | B.H. | m | 63 | b | IVB | LA | PRO | 627,3 | 1,47 | 10,1 | 31,3 | 2,94 | - |
| 61 | A.E. | w | 51 | b | IVA | NS | Rez | 197,5 | 2,08 | 10,7 | - | - | 25 |
| 62 | S.H. | w | 22 | b | IVB | MT | Rez | 702,6 | 2,11 | - | - | - | 40 |
| 63 | B.M. | m | 42 | b | IVB | LA | PRO | 1039,5 | 2,41 | 10,6 | 29,2 | 3,35 | 91 |
| 64 | T.A. | m | 73 | b | IVB | MT | Rez | 987,6 | 2,14 | 13,0 | 38,9 | 4,51 | 207 |
| 65 | M.C. | m | 70 | b | IVB | MT | PRO | 466,6 | 1,91 | 12,9 | 38,7 | 4,19 | 44 |
| 66 | F.M. | m | 24 | b | IVB | NS | VR | 120,4 | 3,33 | 15,6 | 38,8 | 5,02 | 101 |
| 67 | G.F. | m | 51 | b | IVB | LR | PRO | 349,9 | 2,86 | 12,3 | 34,7 | 3,65 | 71 |
| 68 | L.M. | m | 53 | b | IVB | LA | u | 304,4 | 2,59 | - | - | - | 53 |

Fortsetzung Tabelle 30 a:

| Pat. Nr. | Name | Ge. | Alter | Th. | Ver-lauf | Ferritin [ng/ml] | Transf. [g/l] | Hb [g/100ml] | Hkt [%] | Erys [Mil/µl] | Eisen [µg/100ml] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | B.A. | m | 76 | u | u | 307,7 | 2,95 | 15,4 | 15,3 | 4,13 | 117 |
| 2 | R.R. | w | 70 | u | u | 48,0 | 3,11 | 10,6 | - | 3,9 | - |
| 3 | S.L. | m | 78 | u | u | 41,7 | 2,97 | 16,3 | 49,2 | 4,98 | 122 |
| 4 | P.G. | w | 63 | u | u | 97,6 | 2,27 | 13,7 | - | 4,43 | 84 |
| 5 | B.C. | w | 68 | b | u | 36,8 | 3,55 | 8,9 | 29,0 | 3,4 | 35 |
| 6 | M.H. | m | 42 | b | u | 57,6 | 3,20 | 10,4 | 29,9 | 3,14 | 115 |
| 7 | S.A. | w | 69 | b | PRO | 120,3 | 2,65 | 8,9 | 25,6 | 2,71 | 191 |
| 8 | S.R. | w | 38 | b | PRO | 42,7 | 2,24 | 13,1 | 38,3 | 4,23 | - |
| 9 | S.K. | w | 64 | b | u | 13,6 | 5,08 | 11,7 | 39,0 | 5,05 | - |
| 10 | H.F. | m | 48 | b | PRO | 520,9 | 1,53 | 5,9 | 20,2 | 1,9 | - |
| 11 | R.R. | w | 71 | b | u | 197,2 | 3,15 | 11,2 | 34,0 | 4,55 | 61 |
| 12 | S.W. | m | 67 | b | u | 8,0 | 3,82 | 11,8 | 33,8 | 4,33 | 55 |
| 13 | S.E. | w | 61 | b | u | 18,7 | 3,31 | 10,5 | 31,7 | 3,61 | 56 |
| 14 | G.E. | w | 55 | b | PRO | 575,5 | 1,63 | 8,1 | 20,7 | 2,54 | 114 |
| 15 | R.A. | m | 56 | b | Rez | 920,5 | 2,36 | 9,3 | 29,6 | 2,66 | 98 |
| 16 | E.M. | w | 50 | b | PRO | 350,4 | 2,06 | 9,0 | 26,3 | 2,91 | 205 |
| 17 | R.G. | m | 63 | b | u | 99,8 | 2,86 | - | - | - | 113 |

Tabelle 30 b:

Tabelle 30: Aufstellung der Einzelkonzentrationen für Ferritin und Transferrin bei Patienten mit M. Hodgkin (Tab. 30 a) und CLL (Tab. 30 b), ferner der zur Beurteilung wichtigen klinischen Daten wie Hämoglobinkonzentrationen, Hämatokrit, Erythrozytenanzahl sowie der Eisenserumkonzentration. (Weitere Erläuterungen s. Tab. 26, Abk. s. "Zeichenerklärung")

| Nr. | Name | Ge. | Alter | Th. | Stadium | Hist. | Verlauf | Datum | Ferritin [ng/ml] | Transf. [g/l] | Hb [g/100ml] | Hkt [%] | Erys [Mill/µl] | Eisen [µg/100ml] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | K.C. | m | 19 | u | IVB | MT | u | 11.01.80 | 663,7 | 1,75 | 10,9 | - | 4,6 | 27 |
| | K.C. | m | 19 | b | IVB | MT | VR | 06.08.80 | 69,3 | 3,20 | 15,0 | 44,3 | 4,8 | 94 |
| 2 | L.H. | w | 28 | b | IVB | NS | TR | 06.02.79 | 149,6 | 1,71 | 12,1 | 38,0 | 4,33 | 25 |
| | L.H. | w | 30 | b | IVB | NS | TR | 03.11.80 | 67,2 | 3,25 | - | - | - | 96 |
| 3 | M.K. | w | 22 | b | IIB | NS | VR | 22.07.80 | 35,7 | 3,05 | 12,0 | 35,4 | 3,84 | 128 |
| | M.K. | w | 22 | b | IIB | NS | VR | 24.10.80 | 47,4 | 2,80 | 12,1 | 35,2 | 3,75 | 263 |
| 4 | B.R. | w | 16 | b | IVB | MT | VR | 30.10.80 | 30,6 | 3,15 | - | - | - | 157 |
| | B.R. | w | 16 | b | IVB | MT | VR | 04.11.80 | 41,9 | 2,85 | 13,4 | 40,1 | 4,0 | 154 |
| 5 | B.H. | m | 63 | b | IVB | LA | PRO | 24.11.80 | 627,3 | 1,47 | 10,1 | 31,3 | 2,94 | - |
| | B.H. | m | 63 | b | IVB | LA | PRO | 15.12.80 | 624,3 | 1,30 | 11,9 | 35,7 | 3,7 | - |
| | B.H. | m | 63 | b | IVB | LA | PRO | 22.12.80 | 1188,6 | 1,93 | - | - | - | 243 |
| 6 | S.S. | m | 29 | b | IVB | NS | PRO | 30.10.80 | 208,1 | 2,80 | 11,6 | 37,8 | 4,1 | - |
| | S.S. | m | 29 | b | IVB | NS | u | 20.01.81 | 336,1 | 1,66 | 10,1 | 28,7 | 3,13 | - |
| 7 | H.M. | w | 42 | b | IIIA | NS | TR | 30.10.80 | 17,0 | 3,85 | 13,2 | 42,8 | 4,9 | 79 |
| | H.M. | w | 42 | b | IIIA | NS | VR | 20.01.81 | 31,9 | 2,66 | 14,4 | 44,7 | 5,0 | 139 |
| 8 | A.E. | w | 51 | b | IVA | NS | Rez | 05.02.81 | 197,5 | 2,08 | 10,7 | - | - | 25 |
| | A.E. | w | 52 | b | IVA | NS | PRO | 05.01.82 | 377,1 | 1,75 | 8,1 | 29,6 | 3,53 | 15 |
| | A.E. | w | 52 | b | IVA | NS | PRO | 19.01.82 | 128,3 | 1,27 | 8,9 | 30,0 | 3,57 | 78 |
| 9 | P.M. | w | 21 | u | IIA | NS | u | 17.02.81 | 96,1 | 2,59 | 12,9 | 41,5 | 4,91 | 94 |
| | P.M. | w | 21 | b | IIA | NS | u | 01.04.81 | 202,7 | 2,36 | 10,7 | 37,4 | 3,98 | - |
| 10 | S.H. | m | 54 | u | IIIB | NS | u | 23.10.80 | 382,5 | 3,05 | 14,0 | 40,8 | 4,56 | - |
| | S.H. | m | 54 | b | IIIB | NS | PRO | 11.06.81 | 1553,4 | 1,92 | 8,7 | 26.4 | 3,15 | 58 |
| 11 | S.H. | w | 22 | b | IVB | MT | Rez | 11.06.81 | 279,2 | 2,25 | 11,2 | 39,4 | 4,28 | 23 |
| | S.H. | w | 22 | b | IVB | MT | PRO | 28.11.81 | 702,6 | 2,11 | - | - | - | 40 |
| 12 | T.A. | m | 73 | b | IVB | MT | Rez | 26.08.81 | 987,6 | 2,14 | 13,0 | 38,9 | 3,8 | 207 |
| | T.A. | m | 73 | b | IVB | MT | Rez | 08.09.81 | 479,2 | 3,00 | - | - | - | 51 |

Tabelle 31 a:

| Nr | Name | Ge. | Alter | Th. | Stadium | Hist. | Verlauf | Datum | Ferritin [ng/ml] | Transf. [g/l] | Hb [g/100 ml] | Hkt [%] | Erys [Mill/ul] | Eisen [ug/100 ml] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 13 | B.M. | m | 42 | b | IVB | LA | PRO | 31.07.81 | 1039,5 | 2,41 | 10,6 | 29,2 | 3,35 | 91 |
| | B.M. | m | 42 | b | IVB | LA | PRO | 26.08.81 | 2730,9 | 2,49 | 10,3 | 30,7 | 3,45 | 149 |
| | B.M. | m | 42 | b | IVB | LA | PRO | 11.09.81 | 633,8 | 2,70 | 9,3 | 28,0 | 3,27 | 64 |
| | B.M. | m | 42 | b | IVB | LA | PRO | 30.09.81 | 3415,0 | 2,51 | 9,9 | 31,5 | 3,51 | 60 |
| | B.M. | m | 42 | b | IVB | LA | PRO | 06.10.81 | 3274,0 | 2,99 | 10,2 | 34,3 | 3,49 | 73 |
| | B.M. | m | 42 | b | IVB | LA | PRO | 21.10.81 | 9819,0 | 3,76 | 9,9 | 30,2 | 3,34 | 147 |
| | B.M. | m | 42 | b | IVB | LA | PRO | 04.11.81 | 4186,0 | 1,38 | 13,9 | 40,7 | 4,34 | 45 |
| | B.M. | m | 42 | b | IVB | LA | PRO | 12.11.81 | 6732,0 | 1,16 | 11,2 | 31,2 | 3,6 | 136 |
| | B.M. | m | 42 | b | IVB | LA | PRO | 20.11.81 | 2745,0 | 1,28 | 9,4 | 30,3 | 3,14 | 71 |
| 14 | S.W. | m | 70 | b | IIIA | MT | Rez | 26.08.81 | 415,7 | 2,52 | 13,0 | 38,6 | 4,33 | 65 |
| | S.W. | m | 70 | b | IIIA | MT | Rez | 22.10.81 | 243,7 | 2,13 | 11,3 | 32,3 | 3,55 | 61 |
| | S.W. | m | 70 | b | IIIA | MT | Rez | 24.11.81 | 192,6 | 2,36 | 11,9 | 33,2 | 4,0 | - |
| 15 | M.C. | m | 70 | b | IVB | MT | PRO | 05.10.81 | 466,6 | 1,91 | 12,9 | 38,7 | 4,19 | 44 |
| | M.C. | m | 70 | b | IVB | MT | PRO | 23.10.81 | 399,6 | 2,33 | 10,3 | 30,7 | 3,29 | 90 |
| | M.C. | m | 70 | b | IVB | MT | PRO | 22.11.81 | 1059,3 | 1,60 | 8,0 | 22,7 | 2,76 | 81 |
| 16 | R.A. | w | 21 | u | IIIA | NS | u | 20.10.81 | 49,3 | 1,98 | 13,9 | 38,1 | 4,25 | 26 |
| | R.A. | w | 21 | b | IIIA | NS | TR | 04.11.81 | 69,6 | 2,27 | - | - | - | 71 |
| 17 | S.R. | m | 17 | u | IA | LR | u | 27.12.78 | 129,4 | 4,02 | 15,0 | 42,4 | 5,42 | - |
| | S.R. | m | 20 | b | IA | LR | VR | 26.11.81 | 123,3 | 3,00 | 15,7 | 47,5 | 5,43 | 12 |
| 18 | B.C. | w | 29 | b | IIIB | NS | u | 23.02.79 | 77,0 | 3,70 | 12,0 | 38,0 | 3,89 | 39 |
| | B.C. | w | 32 | b | IIIB | NS | Rez | 27.11.81 | 87,6 | 3,34 | 13,2 | 39,2 | 3,73 | 121 |
| 19 | W.U. | m | 43 | b | IIIA | MT | u | 23.10.81 | 50,4 | 2,85 | 14,2 | 43,5 | 4,8 | 86 |
| | W.U. | m | 43 | b | IIIA | MT | u | 18.12.81 | 319,2 | 2,34 | 14,5 | 43,6 | 5,26 | 107 |
| 20 | S.E. | m | 18 | b | IIA | MT | PRO | 31.12.81 | 120,4 | 2,89 | 13,5 | 39,1 | 4,53 | 38 |
| | S.E. | m | 18 | b | IIA | MT | PRO | 08.01.82 | 82,2 | 2,52 | 13,7 | - | - | 28 |

Fortsetzung Tabelle 31 a:

| Nr. | Name | Ge. | Alter | Th. | Verlauf | Datum | Ferritin [ng/ml] | Transf. [g/l] | Hb [g/100ml] | Hkt [%] | Erys [Mill/µl] | Eisen [µg/100ml] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | S.R. | w | 38 | b | PRO | 13.02.80 | 42,7 | 224 | 13,1 | 38,3 | 4,23 | - |
| | S.R. | w | 39 | b | PRO | 11.11.81 | 2409,0 | 148 | 8,2 | 27,1 | 2,75 | 151 |
| 2 | B.C. | w | 68 | b | u | 28.10.80 | 36,7 | 355 | 8,9 | 29,0 | 3,4 | 35 |
| | B.C. | w | 69 | b | PRO | 08.10.81 | 281,5 | 163 | 8,2 | 24,0 | 3,39 | 25 |
| | B.C. | w | 69 | b | PRO | 22.10.81 | 1471,7 | 102 | 9,2 | 29,0 | 3,26 | 97 |
| 3 | S.K. | w | 64 | b | u | 12.11.80 | 13,6 | 308 | 11,7 | 39,0 | 5,05 | - |
| | S.K. | w | 64 | b | u | 03.12.80 | 13,6 | 475 | 12,3 | 38,0 | 5,12 | - |
| | S.K. | w | 65 | b | u | 06.04.81 | 9,7 | 393 | 11,9 | - | 5,32 | 67 |
| 4 | R.R. | w | 70 | b | u | 24.03.81 | 48,0 | 311 | 10,6 | - | 3,9 | - |
| | R.R. | w | 71 | b | u | 09.10.81 | 197,2 | 315 | 11,2 | 34,0 | 4,55 | 61 |
| 5 | S.W. | m | 67 | b | u | 10.04.81 | 8,0 | 382 | 11,8 | 33,8 | 4,33 | 55 |
| | S.W. | m | 67 | b | PRO | 23.11.81 | 33,5 | 302 | 10,9 | 32,3 | 3,73 | 52 |
| | S.W. | m | 67 | b | u | 09.12.81 | 29,4 | 332 | 11,0 | - | 4,1 | 95 |
| 6 | S.E. | w | 61 | b | u | 22.04.81 | 18,7 | 331 | 10,5 | 31,7 | 3,61 | 56 |
| | S.E. | w | 62 | b | u | 26.11.81 | 29,3 | 237 | 10,5 | 31,0 | 3,4 | 43 |
| 7 | R.A. | m | 56 | b | Rez | 26.08.81 | 920,5 | 236 | 9,3 | 29,6 | 2,66 | 98 |
| | R.A. | m | 56 | b | TR | 08.09.81 | 732,9 | 234 | 10,4 | 30,8 | 2,96 | 89 |
| 8 | E.M. | w | 50 | b | PRO | 20.11.81 | 350,4 | 206 | 9,0 | 26,3 | 2,91 | 205 |
| | E.M. | w | 50 | b | PRO | 23.11.81 | 354,6 | 284 | 11,8 | 35,6 | 3,62 | 178 |
| 9 | R.G. | m | 63 | b | u | 23.11.81 | 99,8 | 286 | - | - | - | 113 |
| | R.G. | m | 63 | b | u | 21.12.81 | 160,9 | 280 | 16,4 | - | - | 68 |

Tabelle 31 b:

Tabelle 31: Ferritin- und Transferrin-Konzentrationen sowie die Werte für Hb, Hk, Erys und Eisen bei Patienten mit M. Hodgkin (Tab. 31 a) und CLL (Tab. 31 b) im Verlauf. (Weitere Erläuterungen s. Tab. 26, Abk. s. "Zeichenerklärung")

| Pat. Nr. | Name | Ge. | Alter | Th | Stadium | Hist. | Ver-lauf | Caeruloplasmin [g/l] | $\alpha_1$-Glykoprotein [g/l] | $\alpha_2$-Makroglobulin [g/l] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | S.R. | m | 17 | u | IA | LR | u | 0,35 | 1,31 | 8,09 |
| 2 | N.C. | w | 76 | u | IA | MT | u | 0,42 | 1,04 | 4,78 |
| 3 | M.J. | m | 37 | u | IA | MT | u | 0,61 | 1,22 | 1,54 |
| 4 | V.V. | w | 19 | u | IA | LR | u | 0,55 | 0,37 | 2,50 |
| 5 | W.W | w | 31 | u | IIA | MT | u | 0,92 | 1,03 | 6,62 |
| 6 | E.E. | m | 34 | u | IIB | MT | u | 0,58 | 1,67 | 6,05 |
| 7 | S.A. | m | 34 | u | IIB | LR | u | 0,46 | 1,79 | 5,75 |
| 8 | B.E. | m | 25 | u | IIB | MT | u | 0,60 | 3,24 | 3,51 |
| 9 | R.K. | m | 70 | u | IIA | MT | u | 0,51 | 1,25 | 2,80 |
| 10 | K.V. | w | 16 | u | IIA | MT | u | 0,50 | 1,32 | 3,38 |
| 11 | Z.M. | w | 57 | u | IIA | NS | u | 0,52 | 0,94 | 2,23 |
| 12 | P.M. | w | 16 | u | IIA | NS | u | 0,65 | 1,89 | 3,70 |
| 13 | S.B. | w | 66 | u | IIIB | MT | u | 0,56 | 2,66 | 3,41 |
| 14 | H.F. | m | 58 | u | IIIA | NS | u | 0,42 | 1,38 | 5,79 |
| 15 | M.M. | w | 62 | u | IIIA | LA | u | 0,46 | 1,60 | 3,32 |
| 16 | T.J. | m | 21 | u | IIIB | NS | u | 0,79 | 3,20 | 4,95 |
| 17 | R.S. | w | 24 | u | IIIA | MT | u | 0,56 | 1,74 | 3,64 |
| 18 | P.J. | m | 48 | u | IIIB | MT | u | 0,61 | 3,08 | 4,27 |
| 19 | A.K. | m | 67 | u | IIIA | MT | u | 0,63 | 2,39 | 2,24 |
| 20 | S.H. | m | 54 | u | IIIB | NS | u | 0,55 | 1,32 | 1,91 |
| 21 | S.J. | m | 29 | u | IIIB | MT | u | 0,77 | 2,65 | 3,08 |
| 22 | R.A. | w | 21 | u | IIIA | NS | u | 0,56 | 2,31 | 3,04 |
| 23 | O.E. | w | 42 | u | IIIB | NS | u | 0,49 | 1,45 | 2,71 |
| 24 | G.W. | m | 38 | u | IVB | LA | u | 0,90 | 3,21 | 5,55 |
| 25 | D.T. | m | 14 | u | IVA | MT | u | 0,58 | 3,18 | 7,26 |
| 26 | R.E. | m | 68 | u | IVB | MT | u | 0,58 | 1,91 | 3,04 |
| 27 | K.C. | m | 18 | u | IVB | MT | u | 0,84 | 3,57 | 3,23 |
| 28 | S.A. | w | 32 | b | IA | NS | VR | 0,40 | 0,68 | 1,72 |
| 29 | S.R. | m | 20 | b | IA | LR | VR | 0,42 | 1,25 | 4,20 |
| 30 | H.B. | w | 24 | b | IA | NS | TR | 0,75 | 1,49 | 2,48 |
| 31 | M.K. | w | 22 | b | IIB | NS | VR | 0,34 | 0,62 | 3,14 |
| 32 | W.E. | w | 24 | b | IIA | NS | VR | 0,40 | 0,58 | 2,85 |
| 33 | F.E. | w | 42 | b | IIA | NS | Rez | 0,59 | 1,96 | 2,29 |
| 34 | P.M. | w | 21 | b | IIA | NS | u | 0,65 | 2,37 | 3,35 |

Tabelle 32 a:

| Pat Nr. | Name | Ge | Alter | Th | Stadium | Hist | Ver-lauf | Coeruloplasmin [g/l] | $\alpha_1$-Glykoprotein [g/l] | $\alpha_2$-Makroglobulin [g/l] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 35 | H.T. | w | 56 | b | $II_E$ | LA | TR | 0,20 | 1,03 | 2,29 |
| 36 | L.H. | m | 67 | b | IIA | MT | VR | 0,26 | 0,62 | 2,37 |
| 37 | S.E. | m | 18 | b | IIA | MT | PRO | 0,53 | 1,22 | 5,28 |
| 38 | J.R. | w | 45 | b | IIB | MT | VR | 0,41 | 0,48 | 3,62 |
| 39 | B.C. | w | 29 | b | IIIB | NS | u | 0,72 | 3,12 | 4,19 |
| 40 | H.H. | m | 39 | b | IIIA | MT | u | 0.47 | 1,99 | 1,97 |
| 41 | H.M. | w | 42 | b | IIIA | NS | TR | 0,48 | 0,77 | 3,29 |
| 42 | S.H. | m | 54 | b | IIIB | NS | PRO | 0,47 | 1,96 | 1,19 |
| 43 | S.W. | m | 70 | b | IIIA | MT | Rez | 0,31 | 1,27 | 3,23 |
| 44 | R.A. | w | 21 | b | IIIA | NS | u | 0,34 | 1,22 | 2,80 |
| 45 | H.K. | m | 40 | b | IIIB | MT | u | 0,34 | 0,68 | 2,40 |
| 46 | G.U. | m | 42 | b | IIIA | LR | u | 0,35 | 0,66 | 2,48 |
| 47 | W.U. | m | 43 | b | IIIA | MT | u | 0,37 | 1,13 | 2,48 |
| 48 | W.M. | m | 47 | b | IIIA | NS | VR | 0,52 | 1,56 | 3,62 |
| 49 | M.A. | w | 21 | b | IIIB | LR | PRO | 1,13 | 2,64 | 3,93 |
| 50 | G.J. | m | 59 | b | IIIB | MT | VR | 0,40 | 0,77 | 2,41 |
| 51 | K.U. | w | 49 | b | IIIA | NS | u | 0,49 | 1,17 | 1,72 |
| 52 | L.H. | w | 28 | b | IVB | NS | TR | 0,67 | 3,47 | 4,57 |
| 53 | W.M. | m | 22 | b | IVA | MT | TR | 0,32 | 1,30 | 1,98 |
| 54 | B.R. | w | 16 | b | IVB | MT | VR | 0,34 | 0,60 | 3,53 |
| 55 | J.B. | w | 34 | b | IVB | NS | VR | 0,45 | 0,76 | 2,43 |
| 56 | K.R. | m | 48 | b | IVB | LA | TR | 0,48 | 1,28 | 2,43 |
| 57 | K.C. | m | 19 | b | IVB | MT | VR | 0,34 | 0,83 | 3,69 |
| 58 | L.H. | w | 30 | b | IVB | NS | TR | 0,50 | 0,70 | 2,30 |
| 59 | S.S. | m | 29 | b | IVB | NS | PRO | 0,35 | 1,38 | 1,72 |
| 60 | B.H. | m | 63 | b | IVB | LA | PRO | 0,29 | 1,00 | 2,37 |
| 61 | A.E. | w | 51 | b | IVA | NS | Rez | 0,14 | 2,14 | 2,51 |
| 62 | S.H. | w | 22 | b | IVB | MT | Rez | 0,44 | 1,81 | 2,81 |
| 63 | B.M. | m | 42 | b | IVB | LA | PRO | 0,57 | 1,32 | 2,07 |
| 64 | T.A. | m | 73 | b | IVB | MT | Rez | 0,59 | 1,24 | 3,51 |
| 65 | M.C. | m | 70 | b | IVB | MT | PRO | 0,63 | 2,90 | 2,25 |
| 66 | F.M. | m | 24 | b | IVB | NS | VR | 0,43 | 1,28 | 3,73 |
| 67 | G.F. | m | 51 | b | IVB | LR | PRO | 0,49 | 1,63 | 2,56 |
| 68 | L.M. | m | 53 | b | IVB | LA | u | 0,43 | 1,07 | 3,20 |

Fortsetzung Tabelle 32 a:

| Pat. Nr. | Name | Ge. | Alter | Th. | Ver-lauf | Coeruloplasmin [g/l] | $\alpha_1$-Glykoprotein [g/l] | $\alpha_2$-Makroglobulin [g/l] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | B.A. | m | 76 | u | u | 0,35 | 0,66 | 1,48 |
| 2 | R.R. | w | 70 | u | u | 0,65 | 1,35 | 1,92 |
| 3 | S.L. | m | 78 | u | u | 0,29 | 0,67 | 1,72 |
| 4 | P.G. | w | 63 | u | u | 0,44 | 0,95 | 2,80 |
| 5 | B.C. | w | 68 | b | u | 0,78 | 1,28 | 2,23 |
| 6 | M.H. | m | 42 | b | u | 0,36 | 0,76 | 1,72 |
| 7 | S.A. | w | 69 | b | PRO | 0,59 | 1,28 | 1,85 |
| 8 | S.R. | w | 38 | b | PRO | 0,56 | 0,51 | 1,53 |
| 9 | S.K. | w | 64 | b | u | 1,01 | 1,59 | 2,50 |
| 10 | H.F. | m | 48 | b | PRO | 0,61 | 3,75 | 2,44 |
| 11 | R.R. | w | 71 | b | u | 0,71 | 2,14 | 2,80 |
| 12 | S.W. | m | 67 | b | u | 0,47 | 2,00 | 1,92 |
| 13 | S.E. | w | 61 | b | u | 0,43 | 0,98 | 1,51 |
| 14 | G.E. | w | 55 | b | PRO | 0,54 | 1,63 | 2,07 |
| 15 | R.A. | m | 56 | b | Rez | 0,38 | 0,94 | 1,19 |
| 16 | E.M. | w | 50 | b | PRO | 0,43 | 0,97 | 1,88 |
| 17 | R.G. | m | 63 | b | u | 0,31 | 0,86 | 2,17 |

Tabelle 32 b:

Tabelle 32: Konzentrationen für Coeruloplasmin, $\alpha_1$-Glykoprotein und $\alpha_2$-Makroglobulin bei Patienten mit M. Hodgkin (Tab. 32 a) und CLL (Tab. 32 b). (Weitere Erläuterungen s. Tab. 26, Abk. s. "Zeichenerklärung")

| Nr. | Name | Ge. | Alter | Th. | Stadium | Hist. | Verlauf | Datum | Coeruloplasmin [g/l] | $\alpha_1$-Glykoprotein [g/l] | $\alpha_2$-Makroglobulin [g/l] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | K.C. | m | 19 | u | IVB | MT | u | 11.01.80 | 0,84 | 3,57 | 3,23 |
| | K.C. | m | 19 | b | IVB | MT | VR | 06.08.80 | 0,33 | 0,83 | 3,69 |
| 2 | L.H. | w | 28 | b | IVB | NS | TR | 06.02.79 | 0,67 | 3,47 | 4,57 |
| | L.H. | w | 30 | b | IVB | NS | TR | 03.11.80 | 0,50 | 0,70 | 2,30 |
| 3 | M.K. | w | 22 | b | IIB | NS | VR | 22.07.80 | 0,34 | 0,62 | 3,14 |
| | M.K. | w | 22 | b | IIB | NS | VR | 24.10.80 | 0,33 | 0,58 | 3,12 |
| 4 | B.R. | w | 16 | b | IVB | MT | VR | 30.10.80 | 0,34 | 0,60 | 3,53 |
| | B.R. | w | 16 | b | IVB | MT | VR | 04.11.80 | 0,30 | 0,47 | 3,23 |
| 5 | B.H. | m | 63 | b | IVB | LA | PRO | 24.11.80 | 0,29 | 1,00 | 2,37 |
| | B.H. | m | 63 | b | IVB | LA | PRO | 15.12.80 | 0,42 | 1,42 | 2,00 |
| | B.H. | m | 63 | b | IVB | LA | PRO | 22.12.80 | 0,29 | 1 47 | 2,07 |
| 6 | S.S. | m | 29 | b | IVB | NS | PRO | 30.10.80 | 0,35 | 1,38 | 1,72 |
| | S.S. | m | 29 | b | IVB | NS | u | 20.01.81 | 0,80 | 1,96 | 1,51 |
| 7 | H.M. | w | 42 | b | IIIA | NS | TR | 30.10.80 | 0,48 | 0,77 | 3,29 |
| | H.M. | w | 42 | b | IIIA | NS | VR | 20.01.81 | 0,37 | 0,22 | 3,35 |
| 8 | A.E. | w | 51 | b | IVA | NS | Rez | 05.02.81 | 0,14 | 2,14 | 2,51 |
| | A.E. | w | 52 | b | IVA | NS | PRO | 05.01.82 | 0,63 | 2,36 | 3,31 |
| | A.E. | w | 52 | b | IVA | NS | PRO | 19.01.82 | 0,75 | 2,38 | 3,01 |
| 9 | P.M. | w | 21 | u | IIA | NS | u | 17.02.81 | 0,65 | 1,89 | 3,70 |
| | P.M. | w | 21 | b | IIA | NS | u | 01.04.81 | 0,65 | 2,37 | 3,35 |
| 10 | S.H. | m | 54 | u | IIIB | NS | u | 23.10.80 | 0,55 | 1,32 | 1,91 |
| | S.H. | m | 54 | b | IIIB | NS | PRO | 11.06.81 | 0,47 | 1,96 | 1,19 |
| 11 | S.H. | w | 22 | b | IVB | MT | Rez | 11.06.81 | 0,59 | 2,25 | 2,07 |
| | S.H. | w | 22 | b | IVB | MT | PRO | 28.11.81 | 0,44 | 1,81 | 2,81 |
| 12 | T.A. | m | 73 | b | IVB | MT | Rez | 26.08.81 | 0,59 | 1,24 | 3,51 |
| | T.A. | m | 73 | b | IVB | MT | Rez | 08.09.81 | 0,45 | 0,92 | 3,13 |

Tabelle 33 a:

| Nr | Name | Ge. | Alter | Th. | Stadium | Hist. | Verlauf | Datum | Coeruloplasmin [g/l] | $\alpha_1$-Glykoprotein [g/l] | $\alpha_2$-Makroglobulin [g/l] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 13 | B.M. | m | 42 | b | IVB | LA | PRO | 31.07.81 | 0,57 | 1,32 | 2,07 |
| | B.M. | m | 42 | b | IVB | LA | PRO | 26.08.81 | 0,69 | 1,27 | 2,37 |
| | B.M. | m | 42 | b | IVB | LA | PRO | 11.09.81 | 0,81 | 1,27 | 2,52 |
| | B.M. | m | 42 | b | IVB | LA | PRO | 30.09.81 | 0,70 | 1,78 | 2,87 |
| | B.M. | m | 42 | b | IVB | LA | PRO | 06.10.81 | 0,78 | 1,76 | 3,28 |
| | B.M. | m | 42 | b | IVB | LA | PRO | 21.10.81 | 0,74 | 1,91 | 3,04 |
| | B.M. | m | 42 | b | IVB | LA | PRO | 04.11.81 | 0,45 | 1,10 | 2,10 |
| | B.M. | m | 42 | b | IVB | LA | PRO | 12.11.81 | 0,39 | 1,22 | 2,03 |
| | B.M. | m | 42 | b | IVB | LA | PRO | 20.11.81 | 0,51 | 2,03 | 2,48 |
| 14 | S.W. | m | 70 | b | IIIA | MT | Rez | 26.08.81 | 0,31 | 1,27 | 3,23 |
| | S.W. | m | 70 | b | IIIA | MT | Rez | 22.10.81 | 0,28 | 1,19 | 3,30 |
| | S.W. | m | 70 | b | IIIA | MT | Rez | 24.11.81 | 0,31 | 1,01 | 3,65 |
| 15 | M.C. | m | 70 | b | IVB | MT | PRO | 05.10.81 | 0,63 | 2,90 | 2,25 |
| | M.C. | m | 70 | b | IVB | MT | PRO | 23.10.81 | 0,67 | 2,99 | 2,64 |
| | M.C. | m | 70 | b | IVB | MT | PRO | 22.11.81 | 0,65 | 3,04 | 2,03 |
| 16 | R.A. | w | 21 | u | IIIA | NS | u | 20.10.81 | 0,56 | 2,31 | 3,04 |
| | R.A. | w | 21 | b | IIIA | NS | TR | 04.11.81 | 0,34 | 1,22 | 2,80 |
| 17 | S.R. | m | 17 | u | IA | LR | u | 27.12.78 | 0,36 | 1,31 | 8,09 |
| | S.R. | m | 20 | b | IA | LR | VR | 26.11.81 | 0,42 | 1,25 | 4,20 |
| 18 | B.C. | w | 29 | b | IIIB | NS | u | 23.02.79 | 0,72 | 3,12 | 4,19 |
| | B.C. | w | 32 | b | IIIB | NS | Rez | 27.11.81 | 0,65 | 0,92 | 3,48 |
| 19 | W.U. | m | 43 | b | IIIA | MT | u | 23.10.81 | 0,37 | 1,13 | 2,48 |
| | W.U. | m | 43 | b | IIIA | MT | u | 18.12.81 | 0,46 | 1,43 | 3,72 |
| 20 | S.E. | m | 18 | b | IIA | MT | PRO | 31.12.81 | 0,53 | 1,22 | 5,28 |
| | S.E. | m | 18 | b | IIA | MT | PRO | 08.01.82 | 0,51 | 1,32 | 5,01 |

Fortsetzung Tabelle 33 a:

| Nr. | Name | Ge. | Alter | Th. | Verlauf | Datum | Coeruloplasmin [g/l] | $\alpha_1$-Glykoprotein [g/l] | $\alpha_2$-Makroglobulin [g/l] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | S.R. | w | 38 | b | PRO | 13.02.80 | 0,56 | 0,51 | 1,53 |
| | S.R. | w | 39 | b | PRO | 11.11.81 | 0,53 | 1,93 | 1,81 |
| 2 | B.C. | w | 68 | b | u | 28.10.80 | 0,78 | 1,28 | 2,23 |
| | B.C. | w | 69 | b | PRO | 08.10.81 | 0,66 | 2,80 | 2,17 |
| | B.C. | w | 69 | b | PRO | 22.10.81 | 0,61 | 2,72 | 1,95 |
| 3 | S.K. | w | 64 | b | u | 12.11.80 | 1,01 | 1,59 | 2,50 |
| | S.K. | w | 64 | b | u | 03.12.80 | 0,80 | 1,70 | 2,67 |
| | S.K. | w | 65 | b | u | 06.04.81 | 0,69 | 1,42 | 2,07 |
| 4 | R.R. | w | 70 | b | u | 24.03.81 | 0,65 | 1,35 | 1,92 |
| | R.R. | w | 71 | b | u | 09.10.81 | 0,71 | 2,14 | 2,80 |
| 5 | S.W. | m | 67 | b | u | 10.04.81 | 0,47 | 2,00 | 1,92 |
| | S.W. | m | 67 | b | PRO | 23.11.81 | 0,59 | 1,91 | 2,48 |
| | S.W. | m | 67 | b | u | 09.12.81 | 0,58 | 1,63 | 2,85 |
| 6 | S.E. | w | 61 | b | u | 22.04.81 | 0,43 | 0,98 | 1,51 |
| | S.E. | w | 62 | b | u | 26.11.81 | 0,56 | 1,01 | 2,56 |
| 7 | R.A. | m | 56 | b | Rez | 26.08.81 | 0,38 | 0,94 | 1,19 |
| | R.A. | m | 56 | b | TR | 08.09.81 | 0,32 | 1,00 | 1,39 |
| 8 | E.M. | w | 50 | b | PRO | 20.11.81 | 0,43 | 0,97 | 1,88 |
| | E.M. | w | 50 | b | PRO | 23.11.81 | 0,50 | 1,09 | 2,48 |
| 9 | R.G. | m | 63 | b | u | 23.11.81 | 0,31 | 0,86 | 2,17 |
| | R.G. | m | 63 | b | u | 21.12.81 | 0,47 | 1,02 | 2,72 |

Tabelle 33 b:

Tabelle 33: Coeruloplasmin-, $\alpha_1$-Glykoprotein- und $\alpha_2$-Makroglobulin-Konzentrationen bei M. Hodgkin (Tab. 33 a) und CLL (Tab. 33 b) im Verlauf.
(Weitere Erläuterungen s. Tab. 26, Abk. s. "Zeichenerklärung")

| Pat. Nr. | Name | Ge | Alter | Th | Stadium | Hist. | Ver-lauf | C 3 [g/l] | CRP [mg/100ml] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | S.R. | m | 17 | u | IA | LR | u | 1,36 | 0,1 |
| 2 | N.C. | w | 76 | u | IA | MT | u | 1,24 | 0,66 |
| 3 | M.J. | m | 37 | u | IA | MT | u | 1,01 | 0,34 |
| 4 | V.V. | w | 19 | u | IA | LR | u | 0,80 | 0,13 |
| 5 | W.W | w | 31 | u | IIA | MT | u | 1,48 | 0,86 |
| 6 | E.E. | m | 34 | u | IIB | MT | u | 2,38 | 5,13 |
| 7 | S.A. | m | 34 | u | IIB | LR | u | 1,87 | 0,95 |
| 8 | B.E. | m | 25 | u | IIB | MT | u | 1,88 | 18,6 |
| 9 | R.K. | m | 70 | u | IIA | MT | u | 1,49 | 2,47 |
| 10 | K.V. | w | 16 | u | IIA | MT | u | 1,17 | 1,40 |
| 11 | Z.M. | w | 57 | u | IIA | NS | u | 0,88 | 1,16 |
| 12 | P.M. | w | 16 | u | IIA | NS | u | 1,27 | 5,1 |
| 13 | S.B. | w | 66 | u | IIIB | MT | u | 1,55 | 7,27 |
| 14 | H.F. | m | 58 | u | IIIA | NS | u | 1,42 | 0,75 |
| 15 | M.M. | w | 62 | u | IIIA | LA | u | 1,66 | 3,22 |
| 16 | T.J. | m | 21 | u | IIIB | NS | u | 2,57 | 15,45 |
| 17 | R.S. | w | 24 | u | IIIA | MT | u | 1,53 | 2,21 |
| 18 | P.J. | m | 48 | u | IIIB | MT | u | 1,62 | 3,56 |
| 19 | A.K. | m | 67 | u | IIIA | MT | u | 2,11 | 2,96 |
| 20 | S.H. | m | 54 | u | IIIB | NS | u | 1,09 | 1,21 |
| 21 | S.J. | m | 29 | u | IIIB | MT | u | 1,38 | 13,2 |
| 22 | R.A. | w | 21 | u | IIIA | NS | u | 1,52 | 5,6 |
| 23 | O.E. | w | 42 | u | IIIB | NS | u | 1,04 | 2,1 |
| 24 | G.W. | m | 38 | u | IVB | LA | u | 2,60 | 10,13 |
| 25 | D.T. | m | 14 | u | IVA | MT | u | 2,14 | 7,48 |
| 26 | R.E. | m | 68 | u | IVB | MT | u | 1,34 | 2,96 |
| 27 | K.C. | m | 18 | u | IVB | MT | u | 1,70 | 12,6 |
| 28 | S.A. | w | 32 | b | IA | NS | VR | 0.78 | z.k. |
| 29 | S.R. | m | 20 | b | IA | LR | VR | 1,15 | 1,3 |
| 30 | H.B. | w | 24 | b | IA | NS | TR | 1,61 | 8,1 |
| 31 | M.K. | w | 22 | b | IIB | NS | VR | 0,80 | z.k. |
| 32 | W.E. | w | 24 | b | IIA | NS | VR | 0,88 | z.k. |
| 33 | F.E. | w | 42 | b | IIA | NS | Rez | 1,28 | 6,4 |
| 34 | P.M. | w | 21 | b | IIA | NS | u | 1,49 | 16,9 |

Tabelle 34 a:

| Pat Nr. | Name | Ge | Alter | Th | Stadium | Hist | Ver-lauf | C3 [g/l] | CRP [mg/100 ml] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 35 | H.T. | w | 56 | b | $II_E$ | LA | TR | 1,11 | z.k. |
| 36 | L.H. | m | 67 | b | IIA | MT | VR | 1,11 | z.k. |
| 37 | S.E. | m | 18 | b | IIA | MT | PRO | 1,43 | 1,2 |
| 38 | J.R. | w | 45 | b | IIB | MT | VR | 1,22 | z.k. |
| 39 | B.C. | w | 29 | b | IIIB | NS | u | 1,65 | 5,33 |
| 40 | H.H. | m | 39 | b | IIIA | MT | u | 1,58 | z.k. |
| 41 | H.M. | w | 42 | b | IIIA | NS | TR | 1,13 | z.k. |
| 42 | S.H. | m | 54 | b | IIIB | NS | PRO | 1,20 | 0,8 |
| 43 | S.W. | m | 70 | b | IIIA | MT | Rez | 1,12 | 0,9 |
| 44 | R.A. | w | 21 | b | IIIA | NS | u | 0,98 | z.k. |
| 45 | H.K. | m | 40 | b | IIIB | MT | u | 1,15 | 0,7 |
| 46 | G.U. | m | 42 | b | IIIA | LR | u | 1,15 | z.k. |
| 47 | W.U. | m | 43 | b | IIIA | MT | u | 1,39 | z.k. |
| 48 | W.M. | m | 47 | b | IIIA | NS | VR | 1,60 | 4,7 |
| 49 | M.A. | w | 21 | b | IIIB | LR | PRO | 1,79 | 22,3 |
| 50 | G.J. | m | 59 | b | IIIB | MT | VR | 1,19 | z.k. |
| 51 | K.U. | w | 49 | b | IIIA | NS | u | 0,98 | 0,57 |
| 52 | L.H. | w | 28 | b | IVB | NS | TR | 2,46 | 13,5 |
| 53 | W.M. | m | 22 | b | IVA | MT | TR | 1,11 | z.k. |
| 54 | B.R. | w | 16 | b | IVB | MT | VR | 1,01 | z.k. |
| 55 | J.B. | w | 34 | b | IVB | NS | VR | 0,96 | z.k. |
| 56 | K.R. | m | 48 | b | IVB | LA | TR | 0,80 | z.k. |
| 57 | K.C. | m | 19 | b | IVB | MT | VR | 1,09 | z.k. |
| 58 | L.H. | w | 30 | b | IVB | NS | TR | 0,98 | z.k. |
| 59 | S.S. | m | 29 | b | IVB | NS | PRO | 0,88 | 3,0 |
| 60 | B.H. | m | 63 | b | IVB | LA | PRO | 0,99 | 7,3 |
| 61 | A.E. | w | 51 | b | IVA | NS | Rez | 1,80 | 13,3 |
| 62 | S.H. | w | 22 | b | IVB | MT | Rez | 1,61 | 5,0 |
| 63 | B.M. | m | 42 | b | IVB | LA | PRO | 1,08 | 8,2 |
| 64 | T.A. | m | 73 | b | IVB | MT | Rez | 1,15 | z.k. |
| 65 | M.C. | m | 70 | b | IVB | MT | PRO | 1,52 | 15,5 |
| 66 | F.M. | m | 24 | b | IVB | NS | VR | 1,24 | z.k. |
| 67 | G.F. | m | 51 | b | IVB | LR | PRO | 1.45 | 1,7 |
| 68 | L.M. | m | 53 | b | IVB | LA | u | 1,22 | z.k. |

Fortsetzung Tabelle 34 a:

| Pat. Nr. | Name | Ge. | Alter | Th. | Ver-lauf | C3 [g/l] | CRP [mg/100ml] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | B.A. | m | 76 | u | u | 0,75 | 1,9 |
| 2 | R.R. | w | 70 | u | u | 0,99 | z.k. |
| 3 | S.L. | m | 78 | u | u | 0,94 | z.k. |
| 4 | P.G. | w | 63 | u | u | 1,12 | z.k. |
| 5 | B.C. | w | 68 | b | u | 0,52 | 3,2 |
| 6 | M.H. | m | 42 | b | u | 0,36 | z.k. |
| 7 | S.A. | w | 69 | b | PRO | 0,93 | z.k. |
| 8 | S.R. | w | 38 | b | PRO | 0,57 | - |
| 9 | S.K. | w | 64 | b | u | 1,30 | z.k. |
| 10 | H.F. | m | 48 | b | PRO | 1,45 | 7,5 |
| 11 | R.R. | w | 71 | b | u | 1,04 | z.k. |
| 12 | S.W. | m | 67 | b | u | 0,86 | z.k. |
| 13 | S.E. | w | 61 | b | u | 0,86 | z.k. |
| 14 | G.E. | w | 55 | b | PRO | 1,27 | 1,8 |
| 15 | R.A. | m | 56 | b | Rez | 0,78 | z.k. |
| 16 | E.M. | w | 50 | b | PRO | 1,04 | z.k. |
| 17 | R.G. | m | 63 | b | u | 1,01 | z.k. |

Tabelle 34 b:

Tabelle 34: Aufstellung der Plasmakonzentrationen an $C_3$ und CRP bei M. Hodgkin (Tab. 34 a) und CLL (Tab. 34 b).
(Weitere Erläuterungen s. Tab. 26, Abk. s. "Zeichenerklärung")

| Nr. | Name | Ge. | Alter | Th. | Stadium | Hist. | Verlauf | Datum | C3 [g/l] | CRP [mg/100ml] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | K.C. | m | 19 | u | IVB | MT | u | 11.01.80 | 1,70 | 12,6 |
| | K.C. | m | 19 | b | IVB | MT | VR | 06.08.80 | 1,09 | z.k. |
| 2 | L.H. | w | 28 | b | IVB | NS | TR | 06.02.79 | 2,46 | 13,5 |
| | L.H. | w | 30 | b | IVB | NS | TR | 03.11.80 | 0,98 | z.k. |
| 3 | M.K. | w | 22 | b | IIB | NS | VR | 22.07.80 | 0,80 | z.k. |
| | M.K. | w | 22 | b | IIB | NS | VR | 24.10.80 | 0,80 | z.k. |
| 4 | B.R. | w | 16 | b | IVB | MT | VR | 30.10.80 | 1,01 | z.k. |
| | B.R. | w | 16 | b | IVB | MT | VR | 04.11.80 | 1,04 | 1,5 |
| 5 | B.H. | m | 63 | b | IVB | LA | PRO | 24.11.80 | 1,00 | 7,3 |
| | B.H. | m | 63 | b | IVB | LA | PRO | 15.12.80 | 1,11 | 3,8 |
| | B.H. | m | 63 | b | IVB | LA | PRO | 22.12.80 | 1,11 | 0,8 |
| 6 | S.S. | m | 29 | b | IVB | NS | PRO | 30.10.80 | 0,88 | 2,9 |
| | S.S. | m | 29 | b | IVB | NS | u | 20.01.81 | 1,17 | 10,3 |
| 7 | H.M. | w | 42 | b | IIIA | NS | TR | 30.10.80 | 1.13 | z.k. |
| | H.M. | w | 42 | b | IIIA | NS | VR | 20.01.81 | 1,11 | z.k. |
| 8 | A.E. | w | 51 | b | IVA | NS | Rez | 05.02.81 | 1,80 | 13,3 |
| | A.E. | w | 52 | b | IVA | NS | PRO | 05.01.82 | 1,46 | 12,4 |
| | A.E. | w | 52 | b | IVA | NS | PRO | 19.01.82 | 1,68 | 13,0 |
| 9 | P.M. | w | 21 | u | IIA | NS | u | 17.02.81 | 1,27 | 5,1 |
| | P.M. | w | 21 | b | IIA | NS | u | 01.04.81 | 1,49 | 16,9 |
| 10 | S.H. | m | 54 | u | IIIB | NS | u | 23.10.80 | 1,09 | 1,2 |
| | S.H. | m | 54 | b | IIIB | NS | PRO | 11.06.81 | 1,20 | 0,8 |
| 11 | S.H. | w | 22 | b | IVB | MT | Rez | 11.06.81 | 1,45 | 9,1 |
| | S.H. | w | 22 | b | IVB | MT | PRO | 28.11.81 | 1,61 | 5,0 |
| 12 | T.A. | m | 73 | b | IVB | MT | Rez | 26.08.81 | 1,15 | z.k. |
| | T.A. | m | 73 | b | IVB | MT | Rez | 08.09.81 | 1,36 | 2,8 |

Tabelle 35 a:

| Nr | Name | Ge. | Alter | Th. | Stadium | Hist. | Verlauf | Datum | C3 [g/l] | CRP [mg/100 ml] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 13 | B.M. | m | 42 | b | IVB | LA | PRO | 31.07.81 | 1,08 | 8,2 |
| | B.M. | m | 42 | b | IVB | LA | PRO | 26.08.81 | 0,88 | 4,3 |
| | B.M. | m | 42 | b | IVB | LA | PRO | 11.09.81 | 0,93 | 1,2 |
| | B.M. | m | 42 | b | IVB | LA | PRO | 30.09.81 | 1,09 | 1,7 |
| | B.M. | m | 42 | b | IVB | LA | PRO | 06.10.81 | 1,15 | 1,4 |
| | B.M. | m | 42 | b | IVB | LA | PRO | 21.10.81 | 0,74 | 1,2 |
| | B.M. | m | 42 | b | IVB | LA | PRO | 04.11.81 | 0,82 | 2,6 |
| | B.M. | m | 42 | b | IVB | LA | PRO | 12.11.81 | 0,72 | 3,1 |
| | B.M. | m | 42 | b | IVB | LA | PRO | 20.11.81 | 0,93 | 13,6 |
| 14 | S.W. | m | 70 | b | IIIA | MT | Rez | 26.08.81 | 1,12 | 0,9 |
| | S.W. | m | 70 | b | IIIA | MT | Rez | 22.10.81 | 1,04 | 3,1 |
| | S.W. | m | 70 | b | IIIA | MT | Rez | 24.11.81 | 1,12 | 0,9 |
| 15 | M.C. | m | 70 | b | IVB | MT | PRO | 05.10.81 | 1,52 | 15,5 |
| | M.C. | m | 70 | b | IVB | MT | PRO | 23.10.81 | 1,79 | 7,6 |
| | M.C. | m | 70 | b | IVB | MT | PRO | 22.11.81 | 1,39 | 21,9 |
| 16 | R.A. | w | 21 | u | IIIA | NS | u | 20.10.81 | 1,52 | 5,6 |
| | R.A. | w | 21 | b | IIIA | NS | TR | 04.11.81 | 0,98 | z.k. |
| 17 | S.R. | m | 17 | u | IA | LR | u | 27.12.78 | 1,36 | 0,1 |
| | S.R. | m | 20 | b | IA | LR | VR | 26.11.81 | 1,15 | 1,3 |
| 18 | B.C. | w | 29 | b | IIIB | NS | u | 23.02.79 | 1,65 | 5,3 |
| | B.C. | w | 32 | b | IIIB | NS | Rez | 27.11.81 | 1,27 | 1,0 |
| 19 | W.U. | m | 43 | b | IIIA | MT | u | 23.10.81 | 1,39 | z.k. |
| | W.U. | m | 43 | b | IIIA | MT | u | 18.12.81 | 1,46 | 0,9 |
| 20 | S.E. | m | 18 | b | IIA | MT | PRO | 31.12.81 | 1,43 | 1,2 |
| | S.E. | m | 18 | b | IIA | MT | PRO | 08.01.82 | 1,36 | 5,7 |

Fortsetzung Tabelle 35 a:

| Nr. | Name | Ge. | Alter | Th. | Verlauf | Datum | C3 [g/l] | CRP [mg/100ml] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | S.R. | w | 38 | b | PRO | 13.02.80 | 0,57 | - |
| | S.R. | w | 39 | b | PRO | 11.11.81 | 0,74 | 6,7 |
| 2 | B.C. | w | 68 | b | u | 28.10.80 | 0,52 | 3,2 |
| | B.C. | w | 69 | b | PRO | 08.10.81 | 0,79 | 14,3 |
| | B.C. | w | 69 | b | PRO | 22.10.81 | 0,82 | 16,6 |
| 3 | S.K. | w | 64 | b | u | 12.11.80 | 1,30 | z.k. |
| | S.K. | w | 64 | b | u | 03.12.80 | 1,23 | z.k. |
| | S.K. | w | 65 | b | u | 06.04.81 | 0,97 | z.k. |
| 4 | R.R. | w | 70 | b | u | 24.03.81 | 1,00 | z.k. |
| | R.R. | w | 71 | b | u | 09.10.81 | 1,04 | z.k. |
| 5 | S.W. | m | 67 | b | u | 10.04.81 | 0,86 | z.k. |
| | S.W. | m | 67 | b | PRO | 23.11.81 | 0,87 | 1,7 |
| | S.W. | m | 67 | b | u | 09.12.81 | 0,98 | z.k. |
| 6 | S.E. | w | 61 | b | u | 22.04.81 | 0,86 | z.k. |
| | S.E. | w | 62 | b | u | 26.11.81 | 1,15 | z.k. |
| 7 | R.A. | m | 56 | b | Rez | 26.08.81 | 0,78 | z.k. |
| | R.A. | m | 56 | b | TR | 08.09.81 | 1,07 | z.k. |
| 8 | E.M. | w | 50 | b | PRO | 20.11.81 | 1,04 | z.k. |
| | E.M. | w | 50 | b | PRO | 23.11.81 | 1,15 | z.k. |
| 9 | R.G. | m | 63 | b | u | 23.11.81 | 1,01 | z.k. |
| | R.G. | m | 63 | b | u | 21.12.81 | 1,25 | z.k. |

Tabelle 35 b:

Tabelle 35: $C_3$- und CRP-Konzentrationen bei M. Hodgkin (Tab. 35 a) und CLL (Tab. 35 b) im Verlauf.
(Weitere Erläuterungen s. Tab. 26, Abk. s. "Zeichenerklärung")

Zeichenerklärung

| | |
|---|---|
| A | ohne Allgemeinsymptome |
| B | mit Allgemeinsymptome |
| u | unbehandelt |
| b | behandelt |
| NK | Normalkollektiv |
| | Gesamtkollektiv |
| N | Zahl der untersuchten Patienten |
| I | Stadium I |
| II | Stadium II |
| III | Stadium III |
| IV | Stadium IV |
| LR | Lymphozytenreiche Histologie |
| NS | Noduläre Sklerose |
| MT | Mischtyp |
| LA | Lymphozytenarme Histologie |
| VR | Vollremission |
| TR | Teilremission |
| u | unveränderter Krankheitsverlauf |
| Rez | Rezidiv |
| PRO | Progression |
| n | normal, nicht signifikant verschieden von der Kontrolle |
| (↑) | erhöht |
| ↑ | signifikant erhöht |
| (↓) | vermindert |
| ↓ | signifikant vermindert |

## 9. LEGENDE DER ABBILDUNGEN UND TABELLEN


Abb. 1 Heidelberger Kurve

Abb. 2 Eichkurve zur Bestimmung der Immunglobulin-konzentrationen

Abb. 3 Optischer Strahlengang (Lasernephelometer)

Abb. 4 Pipettierschema für die Standardverdünnungen

Abb. 5 LN-Kassettenrahmen

Abb. 6 Prinzip des PHADEBAS IgE-Radioimmuno-Testes

Abb. 7 Eichkurve zur Bestimmung der Konzentration an IgE bzw. $ß_2m$

Abb. 8 Eichkurve zur Bestimmung der Konzentration an IgE

Abb. 9 Eichkurve zur Bestimmung der Konzentration an $ß_2m$

Abb. 10 Prinzip des "2-site IRMA" (solid phase)

Abb. 11 Eichkurve zur Bestimmung der Konzentration an Ferritin

Abb. 12 Quantitative immunologische Proteinbestimmung nach MANCINI

Abb. 13 Altersverteilung des Patientenkollektivs

Abb. 14 Immunglobulin-Einzelwerte bei 68 Patienten mit M. Hodgkin

Abb. 15 Verteilung der IgG-Konzentrationen bei Patienten mit M. Hodgkin bzw. CLL

Abb. 16 Verteilung der IgA-Konzentrationen bei Patienten mit M. Hodgkin bzw. CLL

Abb. 17 Verteilung der IgM-Konzentrationen bei Patienten mit M. Hodgkin bzw. CLL

Abb. 18 Korrelation zwischen IgG und IgA bei M. Hodgkin

Abb. 19 Korrelation zwischen IgA und IgM bei M. Hodgkin

Abb. 20 Korrelation zwischen IgM und IgG bei M. Hodgkin

Abb. 21 IgG bei M. Hodgkin und klinischer Verlauf

Abb. 22 IgA bei M. Hodgkin und klinischer Verlauf

Abb. 23 IgM bei M. Hodgkin und klinischer Verlauf

Abb. 24 Prozentuale Häufigkeit der Immunglobuline bei Patienten mit M. Hodgkin über und unter der 1 s-Grenze des Normalkollektivs

Abb. 25 Verteilung der IgD-Serumkonzentrationen bei Patienten mit M. Hodgkin bzw. CLL

Abb. 26 Verteilung der IgE-Serumkonzentrationen

Abb. 27 Häufigkeit der IgE-Werte über 220 I.U./ml bei M. Hodgkin

Abb. 28 IgE bei M. Hodgkin und klinischer Verlauf

Abb. 29 Relative Häufigkeitsverteilung der $ß_2$m-Konzentrationen an 78 klinisch gesunden Personen

Abb. 30 Verteilung der $ß_2$m-Serumkonzentrationen

Abb. 31 $ß_2$m bei M. Hodgkin und klinisches Stadium

Abb. 32 $ß_2$m bei M. Hodgkin und klinischer Verlauf

Abb. 33 $ß_2$m (Mittelwerte und Mediane) bei M. Hodgkin und klinischer Verlauf

Abb. 34 Ferritin-Referenzbereiche

Abb. 35 Verteilung der Ferritin-Serumkonzentrationen

Abb. 36 Verteilung der Transferrin-Serumkonzentrationen bei Patienten mit M. Hodgkin bzw. CLL

Abb. 37 Ferritin- und Transferrin-Einzelwerte bei M. Hodgkin (in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf)

Abb. 38 Ferritin- und Transferrin-Konzentrationen bei 4 Patienten mit progredient verlaufendem M. Hodgkin

Abb. 39 Verteilung der Coeruloplasmin-Serumkonzentrationen bei Patienten mit M. Hodgkin bzw. CLL

Abb. 40 Coeruloplasmin bei M. Hodgkin und klinischer Verlauf

Abb. 41 Verteilung der $α_2$-Makroglobulin-Serumkonzentrationen bei Patienten mit M. Hodgkin bzw. CLL

Abb. 42 Verteilung der sauren $α_1$-Glykoprotein-Serumkonzentrationen bei Patienten mit M. Hodgkin bzw. CLL

Abb. 43 Prozentuale Abweichung des $α_1$-Glykoproteins vom Normmittelwert bei Patienten mit M. Hodgkin in Abhängigkeit von den klinischen Stadien

Abb. 44 $α_1$-Glykoprotein bei M. Hodgkin und klinischer Verlauf

Abb. 45 Verteilung der $C_3$- und CRP-Serumkonzentrationen bei Patienten mit M. Hodgkin bzw. CLL

Abb. 46 Korrelation zwischen $C_3$ und CRP bei M. Hodgkin

Abb. 47 Korrelation zwischen $C_3$ und CRP bei unbehandeltem M. Hodgkin

Abb. 48 $C_3$ und CRP bei M. Hodgkin und klinisches Stadium

Abb. 49 $C_3$ und CRP bei M. Hodgkin in Abhängigkeit von Stadium und Histologie

Abb. 50 $C_3$- und CRP-Einzelwerte bei M. Hodgkin (in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf)

Tab. 1 Verdünnungsschema z. Aufstellung der Standardreihe

Tab. 2 Notwendige Laborgeräte und Reagenzien

Tab. 3 Aufstellung der IgE-Standardreihe

Tab. 4 Aufstellung der $\beta_2$m-Standardreihe

Tab. 5 Arbeitsschema für die radiale Immundiffusion n. MANCINI

Tab. 6 Stadieneinteilung der Lymphogranulomatose entsprechend der ANN-ARBOR-Konferenz, 1971

Tab. 7 Histologische Klassifikation der Lymphogranulomatose nach LUKES

Tab. 8 Klinische Verlaufsbeurteilung mit Erfolgskriterien

Tab. 9 Einteilung des Patientenkollektivs

Tab. 10 Immunglobulin-Referenzbereich

Tab. 11 Mittelwert ($\bar{x}$), Streuung (s) und Anzahl der Immunglobulin-Werte über und unter der 1 s-Grenze des Normalkollektivs (in % des Gesamtkollektivs) bei M. Hodgkin und CLL in Abhängigkeit von der Ausbreitung, der Histologie und des klinischen Verlaufs

Tab. 12 Statistische Testergebnisse zwischen Normalkollektiv und Patientenkollektiv hinsichtlich der Immunglobuline G, A und M

Tab. 13 Anzahl der über und unter 100 I.U./ml bzw. dem Referenzbereich von GOBBI liegenden IgD-Konzentrationen (in % der Fälle des Gesamtkollektivs)

Tab. 14 Statistische Testergebnisse der Beta-2-Mikroglobulin-Konzentrationen progredienter Fälle beim Vergleich mit dem Normalkollektiv und den anderen klinischen Verlaufsgruppen

Tab. 15 Referenzbereiche gesunder Personen für Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozyten und Eisen bei Männern und Frauen

Tab. 16 Aufstellung der in der Literatur mitgeteilten Referenzbereiche für Ferritin

Tab. 17 Mittelwert ($\bar{x}$) und Streuung (s) der Ferritin-Konzentrationen bei M. Hodgkin und CLL in Abhängigkeit vom Ausbreitungsstadium, der Histologie und des klinischen Verlaufs

Tab. 18 Mittelwert ($\bar{x}$), Streuung (s) und Anzahl der Transferrin-Konzentrationen, die über und unter der 2 s-Grenze des Normalkollektivs nach BAUER bzw. BECKER liegen (in % des Gesamtkollektivs) sowie statistische Testergebnisse zwischen Patienten- und Normalkollektiv

Tab. 19 Mittelwert ($\bar{x}$), Streuung (s) und Anzahl der Coeruloplasmin-Konzentrationen, die über und unter der 2 s-Grenze des Normalkollektivs nach BAUER liegen (in % des Gesamtkollektivs) sowie statistische Testergebnisse zwischen Patienten- und Normalkollektiv

Tab. 20 Mittelwert ($\bar{x}$), Streuung (s) und Anzahl der $\alpha_2$-Makroglobulin-Konzentrationen, die über und unter der 2 s-Grenze des Normalkollektivs nach BAUER und BECKER liegen (in % des Gesamtkollektivs) sowie statistische Testergebnisse zwischen Patienten- und Normalkollektiv

Tab. 21 Mittelwerte ($\bar{x}$), Streuung (s) und Anzahl der $\alpha_1$-Glykoprotein-Konzentrationen, die über und unter der 2 s-Grenze des Normalkollektivs von BECKER liegen (in % des Gesamtkollektivs) sowie statistische Testergebnisse zwischen Patienten- und Normalkollektiv

Tab. 22 Statistische Testergebnisse zwischen den klinischen Stadien bei M. Hodgkin bezüglich der $\alpha_1$-Glykoprotein-Konzentrationen

Tab. 23 Mittelwert (x) und Anzahl der $C_3$-Konzentrationen, die über und unter der 2 s-Grenze des Normalkollektivs liegen (in % des Gesamtkollektivs) sowie statistische Testergebnisse zwischen Patienten- und Normalkollektiv. Aufstellung der CRP-Konzentrationen, die im bzw. über dem Normalwert von 0,5 mg/100 ml liegen

Tab. 24 Statistische Testergebnisse zwischen den klinischen Verlaufsgruppen bei M. Hodgkin bezüglich der CRP-Serumkonzentrationen

Tab. 25 Verhalten der Immunglobuline G, A, M, D und E, des $\beta_2$-Mikroglobulins, Ferritins und Transferrins sowie der "Akuten-Phasen-Proteine" bei M. Hodgkin in Abhängigkeit von der Therapie, dem Ausbreitungsstadium, der Histologie und der klinischen Verlaufsbeurteilung und bei der chronisch lymphatischen Leukämie

Tab. 26 Aufstellung der für die Hodgkin (Tab. 26 a) und CLL (Tab. 26 b) ermittelten Plasmakonzentrationen für die Immunglobuline G, A, M, D und E sowie des Alters, des Geschlechts und des Behandlungszustandes der Patienten in Abhängigkeit vom Ausbreitungsstadium, der Histologie und des klinischen Verlaufes

Tab. 27 Aufstellung der Immunglobulin-Konzentrationen aus den Verlaufsbeobachtungen einiger Patienten mit M. Hodgkin (Tab. 27 a) und CLL (Tab. 27 b) sowie einiger weiterer klinischer Daten

Tab. 28 Aufstellung der Plasmakonzentrationen für $\beta_2$-Mikroglobulin und Kreatinin bei M. Hodgkin (Tab. 28 a) und CLL (Tab. 28 b)

Tab. 29 $ß_2$-Mikroglobulin-Konzentrationen und Kreatininwerte einiger Patienten mit M. Hodgkin (Tab. 29 a) und CLL (Tab. 29 b) im Verlauf

Tab. 30 Aufstellung der Einzelkonzentrationen für Ferritin und Transferrin für Patienten mit M. Hodgkin (Tab. 30 a) und CLL (Tab. 30 b), ferner der, zur Beurteilung wichtigen klinischen Daten wie Hämoglobinkonzentration, Hämatokrit, Erythrozytenanzahl sowie der Eisenkonzentration

Tab. 31 Ferritin- und Transferrin-Konzentrationen sowie die Werte für Hb, Hk, Erys und Eisen bei Patienten mit M. Hodgkin (Tab. 31 a) und CLL (Tab. 31 b) im Verlauf

Tab. 32 Konzentrationen für Coeruloplasmin, $α_1$-Glykoprotein und $α_2$-Makroglobulin bei Patienten mit M. Hodgkin (Tab. 32 a) und CLL (Tab. 32 b)

Tab. 33 Coeruloplasmin-, $α_1$-Glykoprotein- und $α_2$-Makroglobulin-Konzentrationen bei M. Hodgkin (Tab. 33 a) und CLL (Tab. 33 b) im Verlauf

Tab. 34 Aufstellung der Plasmakonzentrationen an $C_3$ und CRP bei M. Hodgkin (Tab. 34 a) und CLL (Tab. 34 b)

Tab. 35 $C_3$- und CRP-Konzentrationen bei M. Hodgkin (Tab. 35 a) und CLL (Tab. 35 b) im Verlauf

## 10. LITERATURVERZEICHNIS

1. Abeloff, M. D., Densen, P., Lenhard, R. E.:
Salmonella Empyema and Hodgkin's Disease.
South. Med. J. 68, 363 - 366, 1975

2. Addison, G. M., Beamish, M. R., Hales, C. N. et al.:
An Immunoradiometric Assay for Ferritin in the Serum of Normal Subjects and Patients with Iron Definciency and Iron Overload.
J. Clin. Pathol. 25, 326 - 329, 1972

3. Aisenberg, A. C.:
Lymphocytopenia in Hodgkin's Disease.
Blood 25, 1037 - 1041, 1965

4. Aisenberg, A. C.:
Quantitative Estimation of the Reactivity of Normal and Hodgkin's Disease Lymphocytes with Thymidine-2-$^{14}$-C.
Nature 205, 1233 - 1235, 1965

5. Aisenberg, A. C.:
Studies of Lymphocyte Transfer Reactions in Hodgkin's Disease.
J. Clin. Invest. 44, 555 - 564, 1965

6. Aisenberg, A. C.:
Value of Immunologic Testing.
JAMA 222, 1301 - 1302, 1972

7. Aisenberg, A. C., Bloch, K. J.:
Immunoglobulin on the Surface of Neoplastic Lymphocytes.
New Engl. J. Med. 287, 272, 1972

8. Aisenberg, A. C., Leskowitz, S.:
Antibody Formation in Hodgkin's Disease.
New Engl. J. Med. 268, 1269 - 1272, 1963

9. Aiuti, F. et al.:
Identification, Enumeration and Isolation of B- and T-Lymphocytes from Human Peripheral Blood.
Scand. J. Immunol. 3, 521 - 532, 1974

10. Amlot, P. L., Adinolfi, M.:
Microglobulin, a Tumor Marker of Lymphoproliferative Disorder.
Lancet 476, 1978

11. Amlot, P. L., Adinolfi, M.:

Serum $ß_2$-Microglobulin and its Prognostic Value in Lymphomas.
Eur. J. Cancer 15, 791 - 796

12. Amlot, P. L., Green, L. A.:

Atopy and Immunoglobulin E Concentrations in Hodgkin's Disease and Other Lymphomas.
Br. Med. J. 1, 327 - 329, 1978

13. Amlot, P. L., Green, L. A.:

Serum Immunoglobulin G, A, M, D and E Concentrations in Lymphomas.
Br. J. Cancer 40, 371 - 379, 1979

14. Amlot, P. L., Pussel, B., Slaney, J. M., Williams, B.D.:

Correlations Between Immune Complexes and Prognostic Factors in Hodgkin's Disease.
Clin. exp. Immol. 31, 166 - 175, 1978

15. Ashok, R. P., Facp, M. B., Shah, P. C., Vohra, R. M., Marz, W. L., Shah, J. R.:

Serum Ferritin Levels in Hematologic Malignant Neoplasmas.
Arch. Pathol. Lab. Med. Vd. 104, 509 - 512, 1980

16. Augener, W.:

Immunanalyse von Glykoproteinen.
Proc. XIIth Colloqu. Protides Biolog. Fluids. Brügge 1964, p 363
Amsterdam: Elsevier Publ. Co. 1965

17. Aulbert, E., Sörje, H., Gericke, D.:

The Uptake of 131-J-Labelled Transferrin in Tumor and Liver Tissue Influenced by Methodical Variables.
Naturwissenschaften 68, 212 - 213, 1981

18. Aungst, W. C.:

Ferritin in Body Fluids.
J. Lab. Clin. Med. 71, 517 - 522, 1968

19. Barr, M., Fairley, G. H.:

Circulating Antibodies in Reticuloses.
Lancet 1, 1305 - 1310, 1961

20. Bauer, B.:

Quantitative immunologische Serumproteinbestimmung.
Diss. Arbeit München, 1972

21. Becker, W., Rapp, W., Schwick, H. G., Storiko, K.:

Methoden zur quantitativen Bestimmung von Plasmaproteinen durch Immunpräzipitation.
Z. klin. Chem. 6, 113, 1968

22. Begemann, H., Rastetter, J., Kaboth, W.:

Klinische Hämatologie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1970

23. Ben-Bassat, I., Many, A., Modan, M., Peretz, C., Ramot, B.:

Serum Immunoglobulins in CLL.
The American Journal of the medical sciences 278, 4 - 9, 1979

24. Berggard, I., Bearn, A. G.:

Isolation and Properties of a Low Molecular Weight $ß_2$-Globulin Occuring in Human Biological Fluids.
J. biol. Chem. 243, 4094, 1968

25. Berglund, G. A., Fundström, O., Johansson, S. G. O., Möller, K. L.:

Wiskott-Aldrich-Syndrome.
Acta Paediat. Scan. 57, 81, 1968

26. Bermer, G. M.:

$ß_2$-Microglobulin: Structure, Function and Significance.
Vox Sang. 38, 323 - 327, 1980

27. Bernier, G. M., Cohen, R. J., Conrad, M. E.:

Microglobulinemia in Renal Failure.
Nature (London) 218, 598, 1968

28. Bernier, G. M., Conrad, M. E.:

Catabolism od Human $ß_2$-Microglobulin by the Rat Kidney.
Amer. J. Physiol. 217, 1359, 1969

29. Bernier, G. M., Fanger, M. W.:

Synthesis of $ß_2$-Microglobulin by Stimulated Lymphocytes.
J. Immunology 109, 407, 1972

30. Bieber, M. M., Fuks, Z., Kaplan, H. S.:

E-rosette Inhibiting Substance in Hodgkin's Disease Spleen Extract.
Clin. exp. Immun. 29, 369 - 375, 1977

31. Birch, R. E., Fanger, M. W., Bernier, G. M.:

$ß_2$-Microglobulin Enhances Human Lymphocyte Surface Rezeptor Expression for IgG.
J. Immun. 122, 997, 1979

32. Björkholm, M.:

Immunodeficiency in Hodgkin's Disease and its Relation to Prognosis.
Scan. J. Haematology Suppl. 33, 1978

33. Björkholm, M., Askergren, J., Wedelin, Ch., Holm, G., Mellstedt, H.:

Blood Lymphocyte Functions in Relation to Splenic Weight and Tumor Involvment in Untreated Hodgkin's Disease.
Scan. J. Haematol. 25, 51 - 57, 1980

34. Björkholm, M., Holm, G., Mellstedt, H., Johansson, B.:

Immunodeficiency and Prognosis in Hodgkin's Disease.
Acta med. scand. 198, 275 - 279, 1975

35. Björkholm, M., Holm, G., Mellstedt, H.:

Immunologic Profile of Patients with Cured Hodgkin's Disease.
Scand. J. Haematol. 18, 361 - 368, 1977

36. Björkholm, M., Wedelin, Ch., Holm, G., Johansson, B.:

Longitudinal Studies of Blood Lymphocyte Capacity in H. D.
Cancer 48, 2010 - 2016, 1981

37. Bobrove, A. M., Fuks, Z., Strober, S., Kaplan, H. S.:

Quantitation of T- and B-Lymphocytes and Cellular Immune Function in Hodgkin's Disease.
Cancer 36, 169 - 179, 1975

38. Bockmann, R. S.:

Stage Dependent Reduction in T-Colony Formation in Hodgkin's Disease.
J. Clin. Invest. 66, 523 - 531, 1980

39. Bockmann, R. S., Rothschild, M.:

Prostaglandin E Inhibition of T-Lymphocyte Colony Formation: a Possible Mechanism of Monocyte Modulating of Clonal Expansion.
J. Clin. Invest. 64, 812 - 819, 1979

40. Borrasca, A. L., Ferragut, J., Njenga, G. J.:

Humoral Immunity Changes in Malignant Lymphomas.
Abstract Volumes, Lehmanns Verlag, München 1970

41. Brown, R. S. et al.:

Hodgkin's Disease: Immunologic, Clinical and Histologic Features of 50 Untreated Patients. Ann. Int. Med. 67, 291 - 302, 1967

42. Buckley, R. H., Fiser, P. M., Becker, W. G.:

In vitro Studies of IgE Synthesis by Human Blood Mononuclear cells. Federation Proceedings 40, 2167 - 2170, 1981

43. Buckley, R. H., Wray, P. B., Belmaker, B. Z.:

Extreme Hyperimmunoglobulinemia E and Undue Suscephibility to Infection. Paediatrics 49, 59 - 70, 1972

44. Callery, R. T., Strelkauskas, A. J., Yanovich, S., Marks, St., Rosenthal, D., Schlossmann, St. F.:

Functional Abnormalities Associated with T-Lymphocytes from Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. Clin. Immun. Immunopath. 17, 451 - 458, 1980

45. Caranx, J., Thierry, C., Estève, C., Flores, G., Ladise, R., Serron, B.:

Human Autol. Rosettes. I. Mechanism of Binding of Autol. Erythrocytes by T-Cells. Cell Immunol. 45, 36, 1979

46. Carbone, P. P., Kaplan, H. S., Musshoff, K., Smithers, D. W., Tubiana, M.:

Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. Cancer Res. 31, 1860 - 1861, 1971

47. Carey, R. M., Kimball, A. C., Armstrong, D., Lieberman, Ph. H.:

Toxoplasmosis, Clinical Experiences in a Cancer Hospital. Am. J. Med. 54, 30 - 38, 1973

48. Carter, P.:

Adaptation of a New Commercial Radio-Immunoassay Kit for Serum Ferritin Assay in the Clinical Laboratory. J. Nucl. Med. Allied Sci. 22, 177 - 179, 1978

49. Cartwright, D. E., Lee, G. R.:

The Anaemia of Chronic Disorders. Br. J. Haemat. 21, 147, 1971

50. Casazza, A. R., Duvall, Ch. P., Carbone, P. P.:

Infection in Lymphoma. JAMA 197, 118 - 124, 1966

51. Chen, Y. H., Heller, P.:

Lymphocyte Surface Immunoglobulin Density and Immunoglobulin Secretion in vitro in Chronic Lymphocytic Leukemia.
Blood 51, 601 - 608, 1978

52. Child, J. A., Späti, B., Illingworth, S., Barnard, D., Corbett, S., Simmons, A. V., Stone, J., Worthy, T. S., Cooper, E. H.:

Serum $ß_2$-Microglobulin and C-Reactive Proteine in the Monitoring of Lymphomas: Findings in a Multicenter Study and Experience in Selected Patients.
Cancer 45, 318 - 326, 1980

53. Chiorazzi, N., Fu, S. M., Montazeri, G., Kunkel, H. G., Rai, K. R., Gee, T.:

T-Cell Helper Defect in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia.
J. Immunol. 122, 1087 - 1090, 1979

54. Chin, K. M., Mortensen, R. F., Osmand, A. P., Gewurz, M.:

Interaction of $_1$-Acid Glycoprotein with the Immune States.
Immunol. 32, 997 - 1005, 1977

55. Cohnen, G., Douglas, S. D., König, E., Brittinger, G.:

Pokeweed Mitogen Response of Lymphocytes in Chronic Lymphocytic Leukemia. A Fine Structural Study.
Blood 42, 591, 1973

56. Cohnen, G., König, E., Augener, W., Brittinger, G.:

Lymphocyte Response to Pokeweed Mitogen in Hodgkin's Disease.
Biomedicine 19, 239 - 243, 1973

57. Colby, V. T., Hoppe, R. T., Warnke, R. A.:

Hodgkin's Disease at Autopsy (1972 - 1977).
Cancer 47, 1852 - 1862, 1981

58. Cooper, E. H.:

Plasmaprotein-Profile bei Krebserkrankungen.
Laboratoriumsblätter 30, 1 - 14, 1980

59. Cooper, E. H., Bunning, R., Illingworth, S., Späti, B., Child, J. A.:

Serial Measurments of $ß_2$-Microglobulin, Acute Reactant Proteins and ESR in Non-Hodgkin's Lymphomas and Chronic Lymphocytic Leukemia.
Biomedicine 29, 154 - 158, 1978

60. Cooper, E. H., Child, J. A.:

Serum $\beta_2$-Microglobulin in the Assessment of Lymphoid Neoplasia: A Review.
Tumor Diagnostik 2, 167 - 170, 1981

61. Cooper, E. H., Plesner, T.:

Beta-2-Microglobulin Review: Its Relevance in Clinical Oncology.
Medical and Pediatric Oncology 8, 323 - 334, 1980

62. Corder, M. P., Young, R. C., Brown, R. S., De Vita, V. T.:

Phytohemaglutinin-induced Lymphocyte Transformation: The Relationship to Prognosis of Hodgkin's Disease.
Blood 39, 595 - 601, 1972

63. Corte, G., Ferraris, A., Rees, J. K. H., Bargellesi, A., Hayhoe, F. G. J.:

Correlation of Serum IgD-Level with Clinical and Histological Parameters in Hodgkin's Disease.
Blood 52, 905, 1978

64. Crousalz de G., Tribolet de N.:

Lymphogranulome de Hodgkin Stabilise et Encephalite Necrosante à Toxoplasme:
Arch. Suiss. Neurol., Neurochir., Psychiatrie 110, 1 - 12, 1972

65. Dameshek, W.:

Chronic Lymphocytic Leukemia - an Accumulative Disease of Immunologically Incompetent Lymphocytes.
Blood 29, 566, 1967

66. Davidson, R. J. L., Lessels, S. E.:

Infectious Mononucleosis in Hodgkin's Disease.
Acta haemat. 57, 152 - 155, 1977

67. Dhru, R., Templeton, A. C.:

Post-Mortem Findings in Ugandans with Hodgkin's Disease.
Br. J. Cancer 26, 331 - 334, 1972

68. Dölken, G., Löhr, G. W.:

Isolation of Autologous Antibodies to Antigens-Associated with Hodgkin's Disease.
Biomedicine 33, 163 - 167, 1980

69. Doner, D., Chaimoff, E., Pick, A. J., Pinkhas, J.:

Serum Immunoglobulin Levels in Splenectomized Hodgkin Patients and in Subjects Following Post-traumatic Splenectomy.
Oncology 38, 165, 1981

70. Drahovsky, D., Dunzendorfer, U., Ziegenhagen, G., Drahovsky, M., Kellen, J. A.:

Reevaluation of CRP in Cancer Sera by Radioimmunoassay and Radial Immunodiffusion: I Diagnostic Value and Use in Battery of Conventional Tumor. Oncology 38, 286, 1981

71. Droller, M. J., Schneider, M. U., Perlman, P.:

A Possible role of Prostaglandins in the Inhibition of Natural and Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity Against Tumor Cells. Cell Immunol. 39, 165 - 177, 1978

72. Drysdale, J. W., Adelman, T. G., Arosis, P. et al.:

Human Isoferritin in Normal and Disease States. Semin. Hematol. 14, 17 - 88, 1977

73. Durand, M., Hoerni, B., Lacut, J. Y. et al.:

Complications Infectieuses des Lymphomes Malins. Ann. Med. interne 126, 251 - 256, 1975

74. Ehrust, A., Lambert, B., Fragaeus, A.:

DNA-Synthesis in Subpopulations of Blood Mononuclear Leucocytes in Human Subjects after Vaccination against Yellow Fever. Scand. J. Immunol. 8, 339 - 346, 1978

75. Elin, R. J., Wolff, S. M., Finch, C. A.:

Effect of Induced Fever on Serum Iron and Ferritin Concentrations in Man. Blood 49, 147 - 153, 1977

76. Ellegaard, J., Mogensen, C. E., Kragballe, K.:

Serum $\beta_2$-Microglobulin in Acute and Chronic Leukemia. Scand. J. Haematol. 25, 275 - 285, 1980

77. Eltringham, J. R., Kaplan, H. S.:

Immunodeficiency in Hodgkin's Disease: Birth Defects. Original Article Series XI, 278 - 288, 1975

78. Engeset, A., Fröland, St. S., Bremer, K., Høst, H.:

Blood Lymphocytes in Hodgkin's Disease. Scand. J. Haemat. 11, 195 - 200, 1973

79. Eshhar, Z., Order, St. E., Katz, D. H.:

Ferritin, a Hodgkin's Disease Associated Antigen. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 71, 3956 - 3960, 1974

80. Evrin, P. E., Nilsson, K.:

$ß_2$-Microglobulin Production in vitro by Human Hematopoetic, Mesenchymal and Epithelial Cells.
J. Immunol. 112, 137, 1974

81. Evrin, P. E., Wibell, L.:

$ß_2$-Microglobulin in Various Disorders.
Clin. Chem. Acta 43, 183, 1973

82. Ezdinli, E. Z., Simonson, K. L., Simonson, L. G., Wasser, L. P.:

T- and B-RFC Inhibiting Factor in Plasma from Patients with Active Hodgkin's disease.
Cancer 44, 106 - 115, 1979

83. Fairbanks, V. F., Klee, G. G.:

Ferritin.
Progress in Clinical Pathology 8, 175 - 203, 1981

84. Fairley, G. H., Akers, R. J.:

Antibodies to Blood Group A und B Substances in Reticuloses.
Brit. J. Haemat. 8, 375 - 391, 1962

85. Falus, A., Erdei, A., Merétey, K., Gergely, J.:

Interference of $ß_2$m Specific Autoantibodies with EA-Binding of Human Peripheral Lymphocytes; Inhibition of B-Cell and Enhancement of T-Lymphocyte Fc-Receptors.
Immunology letters 3, 215 - 221, 1981

86. Fateh-Moghadam, A.:

Das Eiweißspektrum und seine klinische Bedeutung.
Fortschr. Med. 96, 2084 - 2086, 2235 - 2236, 1978

87. Fateh-Moghadam, A., Mantel, W., Sandel, P., v. Stetten, K.:

Radioimmunologische Bestimmung von $ß_2$-Mikroglobulin bei monoklonaler Gammopathie.
Dtsch. med. Wschr. 103, 1703, 1978

88. Fauci, A. C., Pratt, K. R., Whalen, G.:

Intrinsic B-Cell Defect in the Immunoglobin Deficiency of Chronic Lymphocytic Leukemia.
Clin. Res. 25, 482, 1977

89. Fauget, G. B.:

Mechanismen of Lymphocyte Activation. The Role of Suppressor Cells in the Proliferative Responses of Chronic Lymphatic Leukemia Lymphocytes.
J. Clin. Invest. 63, 67 - 74, 1979

90. Feld, R., Bodey, G.:

Infections in Patients with Malignant Lymphoma Treated with Combination Chemotherapy.
Cancer 39, 1018 - 1025, 1977

91. Feld, R., Bodey, G., Rodriguez, V., Luna, M.:

Causes of Death in Patients with Malignant Lymphoma.
Am. J. Med. Sci. 268, 97 - 106, 1974

92. Fernandez, L. A., MacSween, J. J., Langley, G. R.:

Impaired T-Cell Responses in Chronic Lymphocytic Leukemia. Lack of Suppressor Cell Effect.
Clin. Immun. Immunopath. 18, 168 - 175, 1981

93. Fiddes, P., Penny, R., Wells, J. V., Rozenberg, M. C.:

Clinical Correlations with Immunoglobin Levels in Chronic Lymphatic Leukemia.
Anst. NZJ Med. 2, 346, 1972

94. Fischer, I. R., Vanhaelen, Chr., Bostick, Fr.:

Increased Sensitivity to Normal Adherent Suppressor Cells in Untreated Advanced Hodgkin's Disease.
Blood 57, 830 - 835, 1981

95. Fontaine, M., Mercier, P., Mongin, M.:

Report of IgA, IgD, IgD and IgM Secreting Plasma Cells in Cancerous Lymph Nodes.
Biomedicine 21, 168 - 171, 1974

96. Fuks, Z., Strober, S., Kaplan, H. S.:

Interaction Between Serum Factors and T-Lymphocytes in Hodgkin's Disease.
N. Engl. J. Med. 295, 1273 - 1278, 1976

97. Fuks, Z., Strober, S., King, D. P., Kaplan, H. S.:

Reversal of Cell Surface Abnormalities of T-Lymphocytes in Hodgkin's Disease after in vitro Incubation in Fetal Sera.
J. Immunol. 117, 1331 - 1335, 1976

98. Gahrton, G., Robèrt, K. H., Friberg, K., Zech, L., Bird, A. G.:

Nonrandom Chromosomal Abberations in Chronic Lymphocytic Leukemia Revealed by Polyclonal B-Cell-Mitogen Stimulation.
Blood 56, 640 - 647, 1980

99. Galbraith, G. M. P., Galbraith, R. M., Faulk, W. P.:

Transferrin Binding of Human Lymphoblastoid Cell Lines and Other Transformed cells.
Cell. Immunol. 49, 215 - 222, 1980

100. Gallmeier, W. M., Bruntsch, U., Pfeiffer, R., Bestek, U., Schmidt, C. G.:

T- and B-Lymphocytes in Hodgkin's Disease.
Z. Krebsforsch. 80, 247 - 254, 1973

101. Gaurot, P. O., Kindmark, C. O.:

C-Reactive Protein - a Phagocytosis Promoting Factor.
Scand. J. clin. Lob. Invest. 24, 215 - 219, 1980

102. Del Giacco, G. S., Tognella, S., Leona, A. I. et al.:

Interference of Levamisole with Inhibition of E-Rosette Formation by Hodgkin's Disease and Systemic Lupus Erythematosus cytotoxic sera.
Blood 53, 1002 - 1006, 1979

103. Gleason, T. H., Hamlin, W. B.:

Disseminated Toxoplasmosis in the Compromised Host.
Arch. Intern. Med. 134, 1059 - 1062, 1974

104. Gobbi, P. G., Merlini, G., Lattanzio, G., Perugino, S.:

IgD sieriche nel Morbo di Hodgkin (Serum IgD in Hodgkin's Disease).
Haematologica 66, 35 - 45, 1981

105. Goldmann, A. S., Haggard, M. B., McFadden, J.:

Thymic' Alymphoplasia, Lymphoma and Dys- -Globulinemia, Hyper- $\gamma$A-, Normo- $\gamma$M-, Hypo- $\gamma$G-, - $\gamma$A-, - $\gamma$D- and - $\gamma$E-Globulinemia, Plasmocytosis, Normal Delayed Hypersensitivity, Severe allergic Reactions and Coombs Positive Anemia.
Paediatrics 39, 348 - 362, 1967

106. Good, R. A., Kelly, W. D., Rötstein, J., Varco, R. L.:

Immunological Deficiency Disease.
Progr. Allergy 6, 187 - 319, 1962

107. Goodwin, J. S., Messner, R. P.:

Sensitivity of Lymphocytes to Prostaglandin $E_2$, Incrases in Subjects over Age 70.
J. Clin. Invest. 64, 434 - 439, 1979

108. Goodwin, J. S., Messner, R. P., Bankhurst, A. D., Peake, G. T., Saiki, J. K., Williams, R. C.:

Prostaglandin Producing Suppressor Cells in Hodgkin's Disease.
N. Engl. J. Med. 297, 963 - 968, 1977

109. Gormus, B. J., Basara, M. L., Oken, M. M., Leech, St. H., Kaplan, M. E.:

Capping of Peripheral Blood Lymphocyte $C_3$ Receptors in Chronic Lymphocytic Leukemia. Relationship to Chemotherapy.
Int. J. Cancer 27, 151 - 159, 1981

110. Green, L., Inkelas, M., Allen, L. B.:

Hodgkin's Disease: A-Maternal-to-Fetal Lymphocyte Chimaera.
Lancet,30 - 32, 1960

111. Grifioni, V., Del Giacco, G. S., Tognella, S., Manconi, P. E., Mantovani, G.:

Lymphocytotoxins in Hodgkin's Disease.
Ital. J. Immunol. 1, 21, 1970

112. Gross, R., Zach, J., Schulten, H. K.:

Die Lymphogranulomatose.
Dtsch. Med. Wschr. 61, 521 - 529, 1976

113. Gupta, S., Good, R. A.:

Markers of Lymphocyte-Subpopulations in Primary Immunodeficiency and Lymphoproliferative Disorders.
Semin. Heamtol. 17, 1, 1980

114. Gupta, S., Fernandes, G.:

Spontaneous and Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity by Lymphocyte Subpopulations in Peripheral Blood and Spleen from Adult Untreated Patients with Hodgkin's Disease.
Clin. exp. Immunol. 45, 205 - 214, 1981

115. Gupta, S., Schulof, R., Lee, B. et al.:

Imbalance of T-Cell Subsets and Abnormal Locomotion of T-Cells in Untreated Hodgkin's Disease.
Kaplan, J. G. ed: The Molecular Basis of Immune Cell Function, New York, Elsevier, 601 - 604, 1979

116. Gupta, S., Tan, C.:

Subpopulations of Human T-Lymphocytes. XVI. Abnormality of Locomotion of T-Cells and of Distribution of T-Cell Subsets in Peripheral Blood and Spleens from Untreated Children with Hodgkin's Disease.
Clin. Immunol. Immunopathol. 15, 133 - 143, 1980

117. Halliday, J. W., Gera, K. L., Powell, L. W.:

Solid Phase Radioimmunoassay for Serum Ferritin.
Clin. Chem. Acta. 58, 207 - 214, 1975

118. Haliotis, T., Roder, J., Klein, M., Ortaldo, J., Fauci, A. S., Herberman, R. B.:

Chediak-Higashi Gene in Humans. I. Impairment of Natural-Killer Function.
J. exp. Med. 151, 1039 - 1058, 1980

119. Han, T.:

Role of Suppressor Cells in Depression of T-Lymphocyte Proliferative Response in Untreated and Treated Hodgkin's Disease.
Cancer 45, 2102 - 2108, 1980

120. Han, T., Dadey, B.:

In vitro Functional Studies of Mononuclear Cells in Patients with CLL: Evidence for Functionally Normal T-Lymphocytes and Monocytes and Abnormal B-Lymphocytes.
Cancer 43, 109 - 117, 1979

121. Han, T., Ozer, H., Henderson, E. S., Dadey, B., Nussbaum-Blumenson, A., Barcos, M.:

Defective Immunoregulatory T-Cell Function in CLL.
Blood 58, 1182 - 1190, 1981

122. Hancock, B. W., Bruce, L., Dunsmore, J. R., Ward, A. M., Richmond, A. J.:

Follow-up Studies on the Immune Status of Patients with Hodgkin's Disease after Splenectomy and Treatment, in Relaps and Remission.
Br. J. Cancer 36, 347 - 354, 1977

123. Hancock, B. W., Bruce, L., Ward, A. M., Richmond, J.:

Changes in Immune Status in Patients Undergoing Splenectomy for the Staging of Hodgkin's Disease.
Br. Med. J. 1, 313 - 315, 1976

124. Hancock, B. W., Bruce, L., Ward, A. M., Richmond, J.:

The Immediate Effects of Splenectomy, Radiotherapy and Intensive Chemotherapy on the Immune Status of Patients with Malignant Lymphoma.
Clin. Oncol. 3, 137 - 144, 1977

125. Hannig, Ch.:

Wertigkeit der Bestimmung von $ß_2$-Mikroglobulin und CEA in der Diagnostik maligner Tumoren unter besonderer Berücksichtigung des Pankreaskarzinoms und seiner Abgrenzung gegenüber anderen Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes.
Diss. Arbeit München, 1981

126. Hansen, I. A., Good, R. A.:

Malignant Disease of the Lymphoid System in Immunological Perspective.
Hum. Pathol. 5, 567 - 599, 1974

127. Hart, P. D., Russell, jr. E., Remington, J. S.:

The Compromised Host and Infection.
J. Infect. Dis. 120, 169 - 189, 1969

128. Hartl, W., Hayduk, K.:

Ausfälle des Immunsystems bei malignen Erkrankungen des lympho-retikulären Systems und multiplem Myelom.
Arch. Klin. Med. 214, 54 - 69, 1967

129. Hartwig, H. M.:

Beta-2-Mikroglobulin.
Diss. Arbeit München, 1979

130. Hayward, A. R., Layward, L., Layward, P. M., Moretta, L.:

Fc-Receptor Heterogeneity of Human Suppressor T-Cell.
J. Immunol. 121, 1, 1978

131. Heath, R. B., Fairley, G. H., Malpas, J. S.:

Production of Antibodies against Viruses in Leukemia and Related Diseases.
Brit. J. Haemat. 10, 365 - 370, 1964

132. Heilmann, E.:

Die klinische Bedeutung von Transferrin.
Lab. med. 5, 79 - 82, 1981

133. Herbermann, R. R., Ortaldo, J. R., Bonnard, G. D.:

Augmentation by Interferon of Human Natural and Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity.
Nature 277, 221, 1979

134. Hersh, E. M., Gutterman, J. U., Mavligit, G. M.:

Effect of Hematological Malignancies and their Treatment on Host Defence Factors.
Clin. Haematol. 5, 425 - 448, 1976

135. Hillinger, S. M., Herzig, G. P.:

Impaired Cell-Mediated Immunity in Hodgkin's Disease Mediated by Suppressor Lymphocytes and Monocytes.
J. Clin. Invest. 50, 1620 - 1626, 1978

136. Hoerni, B., Aubertin, J., Simon, G., Chauvergne, J.:
Les Complications Infectieuses de la Maladie de Hodgkin.
Ann. Med. interne 122, 21 - 28, 1971

137. Hoffmann, G. T., Rottino, A.:
Studies of Immunologic Reactions of Patients with Hodgkin's Disease.
Arch. Intern. Med. 86, 872 - 876, 1950

138. Hofmann, V., Berchtold, M., Martz, G.:
Morbus Hodgkin: Klinische und hämatologische Befunde bei 124 Fällen.
Schweiz. Med. Wschr. 104, 204 - 208, 1974

139. Hüttenroth, T. H., Cleve, H.:
$ß_2$-Mikroglobulin: Struktur und Funktion eines Immunglobulin-Homologs.
Immunität u. Infektion 4, 110 - 115, 1976

140. Hughes, W. T., Price, R. A.:
Pneumocystis carinii Pneumonitis in Children with Malignancies.
J. Pet. 82, 404 - 415, 1973

141. Inoshita, T., Whiteside, Th. L.:
Imbalance of T-Cell Subpopulations Does not Result in Defective Helper Function in Chronic Lymphocytic Leukemia.
Cancer 48, 1754 - 1760, 1981

142. Jacobs, A.:
Ferritin.
Haematoligica 66, 133 - 140, 1981

143. Johansson, B. G., Ravnskov, U.:
The Serum Level and Urinary Excretion of $\alpha_2$-Microglobulin, $ß_2$-Microglobulin and Lysozyme in Renal Disease.
Scand. J. Urol. Nephrol. 6, 598, 1972

144. Jones, P. A., Miller, F. M., Worwood, M., Jacobs, A.:
Ferritinaemia in leukemia and Hodgkin's Disease.
Br. J. Cancer 27, 212 - 217, 1973

145. Jones, J. V., Peacock, D. B., Greenham, L. W., Bullimore, J. A.:
Antibody Production in Preclinical Hodgkin's Disease.
Lancet, 92 - 93, 1976

146. Kaltwasser, J. P., Werner, E., Becker, H.:

Serumferritin als Kontrollparameter bei oraler Eisentherapie.
DMW (Dtsch. med. Wschr.) 102, 1150 - 1155, 1977

147. Kaplan, H. S.:

Role of Immunologic Disturbance in Human Oncogenesis: Some Facts and Fancies.
Brit. J. Cancer 25, 620 - 634, 1971

148. Kaplan, H. S.:

Hodgkin's Disease: Biology, Treatment, Prognosis.
Blood 57, 813 - 822, 1981

149. Katz, D. H., Order, S. E., Graves, M., Benaceraff, B.:

Purification of Hodgkin's Disease Tumor Associated Antigens.
Proc. nat. Acad. Sci. (wash) 70, 396, 1973

150. Kay, N. E., Stanek, R., Douglas, S. D.:

T-Cell Subpopulations in Chronic Lymphocytic Leukemia: Abnormalitites in Distribution and in "in vitro" Receptor Maturation.
Blood 54, 540 - 544, 1979

151. Kelly, W. D., Lamb, D. L., Varco, R. L., Good, R. A.:

An Investigation of Hodgkin's Disease with Respect to the Problem of Homotransplantation.
Ann. New York Acad. Sci. 87, 187 - 202, 1960

152. Kindt, R., Van Varenbergh, P. M.:

Preliminary-Study of $ß_2$-Microglobulin in Cancer-Patients.
Act. clin. B. 31, 33, 1976

153. Kithier, K., Ceika, J., Belmaric, J., Al-Sarraf, M., Peterson, W. D., Vaitkevicius, V. K., Poulik, M. D.:

$ß_2$-Microglobulin: Occurence in Fetal Life and Malignancy.
Clin. Chem. Acta 52, 293, 1974

154. Klein, M., Roder, J., Haliotis, T., Korec, S., Jett, J. F., Herberman, R. B., Katz, P., Fauci, A. A.:

Chediak-Higashi Gene in Humans.
II. The Selectivity of the Defect in Natural-Killer and Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity function.
J. exp. Med. 151, 1049 - 1058, 1980

155. Koller, H.:

Die humorale Immunität bei der Lymphogranulomatose.
Diss. Arbeit München, 1981

156. Krick, J. A., Remington, J. S.:

Opportunistic Invasive Fungal Infections in Patients with Leukemia and Lymphoma.
Clin. Haematol. 5, 249 - 310, 1976

157. Krull, P., Deicher, H.:

Primäre Antikörperbildung bei Patienten mit malignen lymphoretikulären Systemerkrankungen und metastasierenden Tumoren.
Z. Immun. Fortschr. 145, 70 - 77, 1973

158. Kult, J., Lämmlein, Ch., Röckel, A., Heidland, A.:

$ß_2$-Mikroglobulin im Serum - ein Parameter des Glomeruluminfiltrats.
Dtsch. med. Wschr. 99, 1686, 1974

159. Kurland, J. J., Bockmann, R. S.:

Prostaglandin E Production by Human Blood Monocytes and Mouse Peritoneal Macrophages.
J. exp. Med. 147, 952 - 957, 1978

160. Kuse, R., Calavrezos, A., Hinrichs, A., Hausmann, K.:

Stadien III b und IV b des M. Hodgkin. Ansprechbarkeit auf Chemotherapie, Rezidiv, Überlebensraten.
Klinische Wochenschrift 59, 737 - 742, 1981

161. Kushner, J., Gewurz, H., Benson, M. D.:

C-Reactive Protein and the Acute-Phase Response.
J. Laboratory and Clinical Medicin, 97, 739 - 749, 1981

162. Lamerz, R., Fateh-Moghadam, A., Ihde, E.:

Quantitative Immunglobulinbestimmungen.
Med. Laboratorium 22, 243, 1969

163. Lamerz, R., Fateh-Moghadam, A., Knedel, M.:

Zur quantitativen immunologischen Bestimmung von Serumproteinen.
Z. klin. Chem. Kl. Biochemie 11, 491, 1973

164. Lang, J. M., Hasselmann, J. P., Giron, C., Bigel, P., Bergerat, J. P., Bernard, Ch., Boilletot, A., Oberling, F., Mayer, S.:

Comperative Study of Autologous Total E and "Active" E-Rosette Forming T-Lymphocytes in Untreated Hodgkin's Disease.
Cancer Immunol. Immunother. 10, 239 - 242, 1981

165. Langenhuysen, M. M. A. C., Cazemier, T., Houwen, B. et al.:

Antibodies to Epstein-Barr-Virus, Cytomegalivirus and Australia Antigen in Hodgkin's Disease.
Cancer 34, 262 - 267, 1974

166. Laughter, A. H., Twomey, J. J.:

Suppression of Lymphoproliferative by High Concentrations of Normal Human Mononuclear Leucocytes.
J. Immol. 119, 173 - 179, 1977

167. Leventhal, B. G., Mirro, J., Yabro, G. S. K.:

Immune Reactivity to Tumor Antigens in Leukemia and Lymphoma.
Sem. Haemat. 15, 15, 1978

168. Levine, P. H.:

Elevated Antibodies to Epstein-Barr-Virus in Hodgkin's Disease.
Cancer 17, 416 - 421, 1971

169. Levy, R., Kaplan, H. S.:

Impaired Lymphocyte Function in Untreated Hodgkin's Disease.
Engl. J. Med. 290, 181 - 186, 1974

170. Leyland, M. J., Ganguli, P. C., Blower, D. et al.:

Immunoradiometric Assay for Ferritin in Human Serum.
Scand. J. Haematol. 14, 385 - 392, 1975

171. Lichtenstein, A., Taylor, C.:

Serum Immunoglobulin Levels in Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma.
American Journal of Clinical Pathol. 74, 12 - 17, 1980

172. Longmire, R. L., Mc Millan, R., Yelenosky, R. et al.:

In Vitro Splenic IgG Synthesis in Hodgkin's Disease.
N. Engl. J. Med. 289, 763 - 767, 1973

173. Lüthgens, M., Schlegel, G.:

IgE bei inaktiven und unaktiven Tumoren.
Diagnostik 11, 7 - 10, 1978

174. Lüthgens, M., Schlegel, G., Hang, H., Hellriegel, W., Wöllgens, P., Filke, F., Bihlmaier, K.:

Radioimmunologische Bestimmung des Immunglobulins bei Neoplasmen.
Fortschr. Med. 95, 278 - 283, 1977

175. Lukes, R. J., Craver, L. F., Hall, T. C., Rappaport, H., Rubin, P.:

Report of the Nomenclature Committee.
Cancer Res. 26, 1311, 1966

176. Luxton, A. W., Walker, W. H. C., Gauldie, J. et al.:

A Radioimmunoassay for Serum Ferritin.
Clin. Chem. 23, 683 - 689, 1977

177. Madalinkski, K., Brosko, W. J., Zulawski, M.:

Immunoglobulin Levels in Hodgkin's Disease.
Haematologic 4, 333 - 341, 1970

178. Mancini, G., Carbonara, A. O., Heremans, J. F.:

Immunchemical Quantitation of Antigens by Single Radial Immunodiffusion.
Immunochemistry, Pergamon Press 2, 235, 1965

179. Mancini, G., Vaerman, P., Carbonara, A. O., Heremans, F. A.:

A Single Radial Diffusion for the Immunological Qantitation of Proteins.
Protides of Biol. Fluids 11, 370, 1964

180. Mann, J., O'Brien, R., Hosteter, M. K., Alper, C. A., Rosen, F. S., Babior, B. M.:

The Third Component of Complement Covalent Attachment of a Radioactive Shugar to the Labile Binding Site of $C_3$ via the Alternative Pathway.
Journal of Immunolog. 126, 2370, 1981

181. Matzner, Y., Koniju, A. M., Hershko, C.:

Serum Ferritin in Hematologic Malignancies.
Am. J. of Hematolog. 9, 13, 1980

182. Meyer, R. D., Young, L. S., Armstrong, D., Yu, B.:

Aspergillosis Complication Neoplastic Disease.
Am. J. Med. 54, 6 - 15, 1973

183. Miles, L. E. M., Lipschitz, D. A., Bieber, C. P., Cook, J. D.:

Measurement of Serum Ferritin by a 2-Site Immuno-radiometric Assay.
Analytical Biochemistry 61, 209 - 224, 1974

184. Miller, D. G.:

Patterns of Immunological Deficiency in Lymphomas and Leukemias.
Ann. Int. Med. 57, 703 - 716, 1962

185. Mlaka, A. M.:

Immunglobuline und Antikörpermangelsyndrom und das Verhalten der Serumproteine Alpha$_2$-Haptoglobin, Coeruloplasmin und Transferrin bei chronisch lymphatischer Leukämie.
Diss. Arbeit München, 1976

186. Mod, A., Carpentier, N., Füst, G., Lambert, P. H., Miescher, P., Hollan, S. R.:

Serial Measurments of Circulating Immune Complexes in Sera of Patients with Leukemia.
J. of Clinical and Laboratory Immunology 4, 15, 1980

187. Monfardini, S., Bajetta, E., Arnold, Ch. A. et al.:

Herpes Zoster-Varicella Infection in Malignant Lymphomas. Influence of Splenectomy and Intensive Treatment.
Europ. J. Cancer 11, 51 - 57, 1975

188. Moretta, L. A., Ferrarini, M., Mivegari, C., Moretta, A., Webb, S. R.:

Subpopulations of Human T-Cells Identified by Receptors for Immunoglobulins and Mitogen Responsiveness.
J. Immunol. 117, 2171 - 2174, 1976

189. Morley, J., Bray, M. A., Jones, W. R., Nugteren, D. H., van Dorp, D. A.:

Prostaglandin and Thromboxane Production by Human and Guinea-Pig Macrophages and Leucocytes.
Prostaglandins 17, 730 - 736, 1979

190. Moroz, C., Lahat, M., Biniaminov, M., Ramot, B.:

Ferritin on the Surface of Lymphocytes in Hodgkin's Disease Patients. A Possible Blocking Substance Removed by Levamisole.
Clin. Exp. Immunol. 29, 30 - 35, 1977

191. Mortensen, R. F., Gewurz, H.:

Effect of C-Reaktive Protein on the Lymphoid System. II. Inhibition of Mixed Lymphocyte Reactivity and Generation of Cytotoxic Lymphocytes.
J. Immun. 116, 1244 - 1250, 1976

192. Mortensen, S. B., Sottrup-Jensen, L., Hansen, H. F., Rider, E., Petersen, T. E., Magnusson, St.:

Sequence Location of a Putative Transglutaminase Crosslinking Site in Human $\alpha_2$-Macroglobulin.
FCBS-Letters 129, 314 - 317, 1981

193. Müller, S. A., Herrmann, E. C., Winkelmann, R. K.:

Herpes Simplex Infections in Hematologic Malignancies.
Am. J. Med. 52, 102 - 114, 1972

194. de Mulder, P. H. M., de Pauw, B. E., Waegner, D. J. Th., Haanen, C.:

Spontaneous Lymphocyte Transformation in Relation to the Number of Circulating Lymphocytes in Hodgkin's Disease.
Blut 42, 249 - 252, 1981

195. Nagasawa, T., Abe, T., Nakagawa, T.:

Pure Red Cell Aplasia and Hypogammaglobulinemia Associated with T-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia.
Blood 57, 1025 - 1031, 1981

196. Nagel, G. A., Pietra, C. D., Hartmann, D. et al.:

Immunprofile bei Patienten mit Morbus Hodgkin in Langzeitremission nach zytostatischer Chemotherapie.
Schweiz. Med. Wschr. 109, 45 - 51, 1979

197. Nakao, Y., Matsumoto, H., Miyazaki, T. et al.:

Genetic and Clinical Studies of Serum $\beta_2$-Microglobulin Levels in Hematologic Malignancies.
Clinical and Experimental Immunology 46, 134, 1981

198. Newell, G. R., Henderson, B. E.:

Discussion of Case Control Study of Hodgkin's Disease.
Cancer Res. 34, 1169 - 1171, 1974

199. Nilsson, K., Evrin, P. E., Welsh, K. J.:

Production of Beta-2-Microglobulin by Normal and Malignant Cell Lines and Peripheral Lymphocytes.
Transplant. Rev. 21, 53, 1974

200. Obrecht, P., Schmitz, H., Westerhausen, M.:

Untersuchungen über Antikörper gegen das Epstein-Barr- und Cytomegalievirus bei Hämoblastosen und malignen Tumoren.
Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 77, 754 - 760, 1971

201. Papac, R. J.:

Lymphocyte Transformation in Malignant Lymphomas.
Cancer 26, 279 - 286, 1970

202. Patakfalvi, A., Gogl, A., Balazs, M., Simon, K., Kovacs, Z.:

Untersuchungen über die humoralen und zellulären immunologischen Abwehrreaktionen bei der Lymphogranulomatose.
Folia Haematol. 96, 59 - 67, 1971

203. Patakfalvi, A., Simon, K., Horvath, T., Böhm, G.:

Quantitative Bestimmung der Immunglobuline bei Paraproteinämien, Lymphogranulomatosen und Lymphoretikulosarkomatosen.
Zschr. Inn. Med. 26, 605 - 609, 1971

204. de Pauw, B. E., de Mulder, P. H. M., Smeulders, J. B. J. M., Wagener, D. J. Th., Haanen, C.:

Spontaneous Transformation of Low Density Lymphocytes as Parameter of Activity in Hodgkin's Disease.
Scand. J. Haematol. 25, 58 - 62, 1980

205. de Pauw, B. E., Wagener, D. J. Th., Smeulders, J. B. J. M., Geestman, E. J. M., Wessels, J. M. C., Haanen, C.:
High Spontaneous Thymidine Incorporation into a Non-T-Lymphocyte Population in Hodgkin's Disease Unmarked after Cell Fraction.
Cancer 45, 516 - 519, 1980

206. de Pauw, B., Wagener, T., Wessels, H., Haanen, C.:

Spontaneous DNA-Synthesis by Subpopulations of Lymphocytes in Hodgkin's Disease.
Europ. J. Cancer 16, 1329 - 1332, 1980

207. Pehamberger, H., Ludwig, H., Pötzi, P., Knapp, W.:

Increased Monocyte-Mediated Antibody-Dependent Cellular-Cytotoxicity (ADCC) in Hodgkin's Disease.
Br. J. Cancer 41, 778 - 781, 1980

208. Peterson, P. A., Rask, L., Lindblom, J. B.:

Highly Purified Papain Solubilized HLA-Antigens Contain $\beta_2$-Microglobulin.
Proc. Nat. Acad. Sci (Wash) 71, 35, 1974

209. Peterson, P. A., Cunningham, B. A., Berggard, J., Edelmann, G. M.:

$\beta_2$-Microglobulin. A Free Immunoglobulin Domain.
Proc. Nat. Acad. Sci. USA 69, 1697, 1972

210. Pichler, W. J., Lum, L., Broder, S.:

Fc-Receptors on Human T-Lymphocytes.
I. Transition of $T_\gamma$ to $T_\mu$ Cells.
J. Immunol. 121, 1540 - 1548, 1978

211. Pilon, V. A., Howanik, P. J., Howanik, J. H., Doures, N.:

Day to Day Variation in Serum Ferritin Concentration in Healthy Subjects.
Clinical Chemistry 27, 78, 1980

212. Pinkus, G. S., Barbuto, D., Said, J. V., Churchill, W. H.:

Lymphocyte Subpopulations of Lymphnodes and Spleens in Hodgkin's Disease.
Cancer 42, 1270 - 1279, 1978

213. Platsoucas, Ch. D., Fernandez, G., Gupta, S. L., Kempin, S., Clarkson, B., Good, R. A., Gupta, S.:

Defective Spontaneous and Antibody-Dependent Cytotoxicity Mediated by E-Rosette-positive and E-Rosette-negative Cells in Untreated patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. Augmentation by in vitro Treatment with Interferon.
J. o. Immunology 125, 3, 1216 - 1223, 1980

214. Pootrakul, P., Vongsmasa, V., La-ongpanich, P., Wasi, P.:

Serum Ferritin Levels in Thalassemias and the Effect of Splenectomy.
Acta haemat. 66, 244 - 250, 1981

215. Posner, M. R., Reinherz, E. L., Bread, J., Nadler, L. M., Rosenthal, D. S., Schlossmann, S. F.:

Lymphoid Subpopulations of Peripheral Blood and Spleen in Untreated Hodgkin's Disease.
Cancer 48, 1170 - 1176, 1981

216. Prend'Homme, J. L., Seligmann, M.:

Surface Bound Immunoglobulins as a Cell Marker in Human Lymphoproliferative Disease.
Blood 40, 777, 1972

217. Rambotti, P., Davis, St.:

Lactic Dehydrogenase in Normal and Leukemia Lymphocyte Subpopulations: Evidence for the Presence of Abnormal T-Cells and B-Cells in Chronic Lymphocytic Leukemia.
Blood 57, 324 - 327, 1981

218. Ramsay, G. C., Meyer, R. D.:

Cavitary Fungus Disease of the Lungs.
Radiology 109, 29 - 32, 1973

219. Ravnskov, U., Johansson, H. G.:

Extraction of $\beta_2$-Microglobulin.
Scan. J. Clin. Invest. 30, 71, 1972

220. Ravy, M., Maldonado, N.:

Serious Infection after Splenectomie for the Staging of Hodgkin's Disease.
Ann. Int. Med. 77, 11 - 14, 1972

221. Reinherz, E. L., Kung, P. C., Pesando, J. M., Ritz, J., Goldstein, G., Schlossmann, S. F.:

I a - Determinations on Human T-Cell Subsets Defined by a Monoclonal Antibody. Activation Stimuli Required for Expression.
J. Exp. Med. 150, 1472 - 1482, 1979

222. Reinherz, E. L., Schlossmann, S. F.:

The Differentiation and Function of Human T-Lymphocytes.
Cell 19, 821 - 827, 1980

223. Reissmann, K. R., Dietrich, M. R.:

On the Presence of Ferritin in Peripheral Blood of Patients with Hepatocellular Disease.
J. Clin. Invest. 35, 588 - 595, 1956

224. Ricci, M., Romagni, S.:

Immune Status in Hodgkin's Disease.
in: The Immun-System.
Functions and Therapy of Dysfunction
Edited by: G. Dona and A. Eshkol 1980.
Academic Press (London, New York, Toronto, Sydney, San-Francisco)

225. Romagni, S., Amadori, A., Maggi, E.:

Study of Some Immunological Parameters in Untreated Patients with Hodgkin's Disease.
Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 55, 429 - 438, 1977

226. Romagni, S., Biagiotti, R., Andori, A., Maggi, E., Bitti, G., Bellesi, G., Ricci, M.:

Hyperproduction of IgE and T-Cell-Dysfunction in H.D.
Internat. Archives of Allergy and Applied Immunology 63, 64, 1980

227. Romagni, S., Maggi, E., Biagiotti, R., Giudizi, M. G., Amadori, A., Ricci, M.:

Altered Proportion of $T_{\mu}$- and $T_{\gamma}$ - Subpopulations in Patients with Hodgkin's Disease.
Scand. J. Immunol. 7, 511 - 514, 1978

228. Rosdahl, N., Larsen, S. O., Clemmesen, J.:

Hodgkin's Disease in Patients with Previous Infectious Mononucleosis: 30 Years'Experience.
Brit. Med. J. 2, 253 - 256, 1974

229. Rosen, P., Armstrong, D., Ramos, C.:

Pneumocystis Carinii Pneumonia.
Am. J. Med. 53, 428 - 436, 1972

230. Rosenbaum, J. T., Dewyer, J. M.:

The Role of IgE in the Immune Response to Neoplasia. A Review.
Cancer 39, 11 - 20, 1977

231. Rubinstein, E., Sokal., J. E., Reisman, R. E., Arbesman, C. E.:

Relationship of Serum Total IgE and Cell-Mediated Immunity in Hodgkin's Disease.
Int. Archs. Allergy, Appl. Immun. 55, 439 - 444, 1977

232. Rühl, H., Enders, B., Bur, M., Sieber, G.:

Impaired B-Lymphozyte, Reactivity in Patients with Hodgkin's Disease and Non-Hodgkin-Lymphomas.
Blut 42, 271 - 281, 1981

233. Sachs, L.:

Statistische Auswertungsmethoden.
Springer-Verlag Berlin/Heidelberg/ New York, 1968

234. Saksela, O., Wahlström, T., Lehtovirta, P., Seppälä, M., Vaheri, A.:

Presence of $\alpha_2$-Macroglobulin in Normal, but not in Malignant Human Syncytiotrophoblasts.
Cancer Research 41, 2507 - 2513, 1981

235. Sailer, D., Lutz, H., Hartwich, G.:

Quantitative Immunglobulinbestimmung (IgA, IgG, IgM) bei Lymphogranulomatose.
Kongreß für Innere Medizin 79, 508 - 510, 1973

236. Sarcione, E. J., Smalley, J. R., Lena, M. J., Stutzman, L.:

Increased Ferritin Synthesis and Release by Hodgkin's Disease Peripheral Blood Lymphocytes.
Int. J. Cancer 20, 339, 1977

237. Schecter, G. P. Soehnlen, F.:

Monocyten-Mediated Inhibition of Lymphocyte Blastogenesis in Hodgkin's Disease.
Blood 52, 261 - 271, 1978

238. Scheurlen, P. G.:

Immunpathologie bei der Lymphogranulomatose.
Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 74, 747 - 758, 1968

239. Scheurlen, P. G.:

Immunologische Probleme bei der Lymphogranulomatose.
Z. Krebsforschung 78, 192 - 203, 1972

240. Scheurlen, P. G.:

Immunphänomene bei Lymphogranulomatose.
Internist 15, 66 - 70, 1974

241. Schick, P., Trepel, F., Bendeck, Th. H., Trumpp, P., Kaboth, W., Begemann, H., Fliedier, Th. M.:

Kinetics of Lymphocytes in Hodgkin's Disease.
Blut 27, 223 - 235, 1973

242. Schier, W. W.:

Cutaneous Anergy and Hodgkin's Disease.
N. Engl. J. Med. 250, 353 - 361, 1954

243. Schier, W. W., Roth, A., Obstroff, G., Schrift, M. H.:

Hodgkin's Disease and Immunity.
Am. J. Med. 20, 94 - 99, 1956

244. Schmid, K.:

Structure of $\alpha_1$-Acid Glykoprotein. The Complete Amino Acid Sequence, Multiple Amino Acid Substitutions, and Homology with Immunoglobulins.
Biochemistry 12, 2711 - 2724, 1973

245. Schulof, R. S., Bockmann, R. S., Garofalo, J. A., Cirrincione, C. et al.:

Multivariate Analysis of T-Cell Functional Defects and Circulating Serum Factors in Hodgkin's Disease.
Cancer 48, 964 - 973, 1981

246. Schulof, R. S., Fernandes, G., Good, R. A., Gupta, S.:

Neuramidase Treatment of Human T-Lymphocytes. Effect on Fc-Receptor Phenotype and Function.
Clin. Exp. Immol. 40, 611 - 619, 1980

247. Schulof, R. S., Lacher, M. J., Gupta, S.:

Abnormal Phytohemaglutinin-Induced T-Cell Proliferative Responses in Hodgkin's Disease.
Blood 57, 607 - 613, 1981

248. Seiler, M., Alfrey, C. P., Whitley, C. E.:

Differentiation of Iron Deficiency from Anemia of Chronic Disorders: The Use of Serum Ferritin Assay.
Nuc. Compact. 9, 160, 1978

249. Shevach, E. M., Herbermann, R. B., Frank, M. M., Green, J.:

Receptors for Complement and Immunoglobulin on Human Leukemia Cells and Human Lymphoblastoid Cell Lines.
J. Clin. Invest. 51, 1933 - 1938, 1972

250. Shiften, T. A., Mendelsohn, J.:

Hodgkin's Disease and Anergy.
Blut 38, 1, 1979

251. Shindelman, J. E., Ortmeyer, A. E., Sussman, H. H.:

Demonstration of the Transferrin Receptor in Human Breast Cancer Tissue. Potential Marker for Identifying Dividing Cells.
Int. J. Cancer 27, 329 - 334, 1981

252. Shuster, J., Gold, P., Puolik, M. D.:

$ß_2$m Levels in Cancerous and Other Disease States.
Clin. Chem. Acta 67, 307, 1976

253. Sibbit, W. E., Bankhurst, A. D., Williams, R. C.:

Studies of Cell Subpopulations Mediating Mitogen Hyporesponsiveness in Patients with Hodgkin's Disease.
J. Clin. Invest. 61, 55 - 63, 1978

254. Siimes, M. A., Addiego, J. E., Dallman, P. R.:

Ferritin in Serum: Diagnosis of Iron Deficiency and Iron Overload in Infants and Children.
Blood 43, 581 - 590, 1974

255. Siimes, M. A., Wang, W. C., Dallman, P. R.:

Elevated Serum-Ferritin in Children with Malignancies.
Scand. J. Haematol. 19, 153 - 158, 1977

256. Simpson, J. F., Leddy, J. P., Hare, J. D.:

Listeriosis Complicating Lymphoma.
Am. J. Med. 43, 39 - 49, 1967

257. Singer, C., Kaplan, M. H., Armstrong, D.:

Bacteremia and Fungemia Complicating Neoplastic Disease.
Am. J. Med. 62, 731 - 742, 1977

258. Skovmann-Sørensen, O., Schrøder, H., Møller-Larsen, A., Haakr, S.:

Cellular and Humoral Immunity in Hodgkin's Disease. I. Patients in Continuous Long-Term Remission.
Scandinavien J. of Haematology 27, 171 - 180, 1981

259. Slavick, H. E., Lipman, I. J.:

Brain Stem Toxoplasmosis Complicating Hodgkin's Disease.
Arch. Neurol. 34, 636 - 637, 1977

260. Slundgaard, A., Smith, M. J.:

Serum Immunoglobulin Levels in Chronic Lymphatic Leukemia.
Scand. J. Haematol. 12, 112, 1974

261. Späti, B., Child, J. A., Kerruish, S. M., Cooper, E. H.:

Behaviour of Serum $ß_2$-Microglobulin and Acute-Phase Reactant Proteins in Chronic Lymphocytic Leukemia.
Acta haemat. 79 - 86, 1980

262. Spitz-Scherholz, G.:

Ferritinbestimmung in Humanseren unter besonderer Berücksichtigung altersabhängiger Veränderungen.
Diss. Arbeit Koblenz, 1979

263. Srichaikul, T. et al.:

Immunologic Studies in Malignant Lymphoma.
Am. J. Clin. Pathol. 62, 335 - 341, 1974

264. Steidle, Ch., Fateh-Moghadam, A., Lamerz, R., Huhn, D., Ehrhart, H.:

Immunglobuline G, A, M und E bei Lymphogranulomatose.
Münch. med. Wschr. 118, Nr. 16, 503 - 508, 1976

265. Stein, H., Standuger, M., Tolksdorf, G., Lennert, K.:

Immunologic Markers in the Differential Diagnosis of NHL.
J. of Cancer Research and Clinical Oncology 101, 29 - 43, 1981

266. Stefanits, K. u. a.:

Die zellgebundene Immunreaktivität und die Serumkonzentrationen der Immunglobuline bei Hodgkin-Patienten.
Strahlentherapie 155, 335 - 340, 1979

267. Stobo, J. D., Kennedy, M. S., Goldyne, M. E.:

Prostaglandin E Modulation of the Mitogenic Responses of Human T-Cells.
J. Clin. Invest. 64, 1188 - 1195, 1979

268. Strannegard, L., Holm, St. E., Weinfeld, Al., Westin, J.:

Serologic Studies of Infections in Patients with Hematologic Malignancy.
Scand. J. Infect. Dis. 5, 181 - 186, 1973

269. De Sousa, M., Yang, M., Lopes-Corrales, E., Tau, C., Hansen, J. A., Dopont, B., Good, R. A.:

Ecotaxis - the Principle and its Application to the Study of Hodgkin's Disease.
Clin. Exp. Immol. 27, 143 - 151, 1977

270. Summer, M., White, G., Jacobs, A.:

Ferritin Synthesis in Lymphocytes, Polymorphs and Monocytes.
Br. J. Haematol. 30, 425 - 434, 1975

271. Szmigiel, Z.:

Studies on Immunoglobulins in Leukemic Patients.
Z. Acta. Med. Pol. 12, 503, 1971

272. Talai, N., Grey, H. M., Zvaifler, N., Michalski, J. P., Daniels, T. E.:

Elevated Salivary and Synovial Fluid $\beta_2$-Microglobulin in Sjögren's Syndrome and Rheumatoid Arthritis.
Science 187, 1196 - 1198, 1975

273. Teitelbau, J. I., Wiener, J., Desforges, J. F.:

A Serologic and Electrophoretic Study of the Malignant and Proliferative Disorders of the Hematopoietic and Reticuloendothelial Systems.
J. Lab. Clin. Med. 53, 535 - 552, 1959

274. Thomas, M. R., Steinberg, P., Votaw, M. L., Bayne, N. K.:

IgE-Levels in Hodgkin's Disease.
Ann. Allergy 37, 416 - 419, 1976

275. Trepel, F., Schick, P.:

Morbus Hodgkin - eine atypische Immunreaktion.
Med. Klin. 72, 1003 - 1018, 1977

276. Toussaint, D., Vanderhaeghen, J. J.:

Ocular Toxoplasmosis, Trigeminal Herpes Zoster and Pulmonary Tuberculosis in a Patient with Hodgkin's Disease.
Ophthalmologica 171, 237 - 243, 1975

277. Townsend, J. J., Wolinsky, J. S., Baringer, J. R., Johnson, P. C.:

Aquired Toxoplasmosis.
Arch. Neurol. 32, 335 - 343, 1975

278. Twomey, J. J., Laughter, A. H., Farrow, S., Douglass, C. C.

Hodgkin's Disease: an Immunodepleting and Immunosuppressive Disorder.
J. Clin. Invest. 56, 467 - 475, 1975

279. Twomey, J. J., Laughter, L. R., Ford, K.:

Spectrum of Immunodeficiences with Hodgkin's Disease.
Journal of Clinical Investigation (J. Clin. Invest.) 66, 629 - 637, 1980

280. Uthmann, U., Geisen, H. P.:

Beta-2-Mikroglobulin.
DMW, 106 Jg., Nr. 24, 782 - 786, 1981

281. Ultmann, J. E.:

Clinical Features and Diagnosis of Hodgkin's Disease.
Cancer 19, 297 - 307, 1966

282. Ultmann, J. E., Moran, E. M.:

Clinical Course and Complicytions in Hodgkin's Disease.
Arch. In. Med. 131, 332 - 353, 1973

283. Vanhaelen, Chr. P. J., Fischer, R. I.:

Increased Sensitivity of Lymphocytes from Patients with Hodgkin's Disease to Concanavalin A-Induced Suppressor Cells.
The Journal of Immology, 127, 1216 - 1220, 1981

284. Vianna, N. J.:

Evidence for Infectious Component of Hodgkin's Disease and Related Considerations.
Cancer Res. 36, 663 - 666, 1976

285. Vietzke, W. M., Gerlderman, A. H., Grimley, Ph. M., Valsamis, M. P.:

Toxoplasmosis Complicating Malignancy.
Cancer 21, 816 - 827, 1968

286. De Vries, J. E., Vyth, F. A., Mendelsohn, J.:

T-Cell Growth Factor-Mediated Proliferation of Lymphocytes from a T-Chronic Lymphocytic Leukemia Patient Lacking Mitogen and Alloantigen Responsiveness.
Clin. exp. Immunol. 43, 302 - 310, 1981

287. Wagener, D. J. Th. et al.:

The Immunoglobulins in Hodgkin's Disease.
Europ. J. Cancer 12, 683 - 688, 1976

288. Waldmann, Th. A., Bull. J. M., Bruce, R. M. et al.:

Serum Immunoglobulin E-Levels in Patients with Neoplastic Disease.
J. Immunol. 113, 379 - 386, 1974

289. Waldmann, T. A., Polmar, S. H., Balestra, S. T., Jost, M. C., Pruce, R. M., Terry, W. D.:

Immunoglobuline E in Immunologic Deficiency Disease.
J. Immunolog. 109, 304, 1972

290. Walzer, P. D., Perl, D. P. et al.:

Pneumocystic Carinii Pneumonia in the United States.
Ann. Intern. Med. 80, 83 - 93, 1974

291. Weitzman, S. A., Aisenberg, A. C. et al.:

Impaired Humoral Immunity in Treated Hodgkin's Disease.
N. Engl. J. Med. 297, 245 - 248, 1977

292. White, B. P., Worwood, M., Parry, D. H., Jacobs, A.:

Ferritin Synthesis in Normal and Leukemic Leukocytes.
Nature 250, 584, 1974

293. Whitehead, A. S., Sim, R. B., Bodmer, W. F.:

A Monoclonal Antibody Against Human Complement Component $C_3$: the Production of $C_3$ by Human Cells in vitro.
Eur. J. Immunol. 11, 140 - 146, 1981

294. Whiteside, J. D., Begent, R. H. J.:

Toxoplasma Encephalitis Complicating Hodgkin's disease.
J. Clin. Path. 28, 443 - 445, 1975

295. Whiteside, T. L., Berardi, R. S., Rabin, B. S.:

Quantitation of Human Peripheral Blood T- and B-Lymphocytes.
Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 48, 731 - 738, 1975

296. Wibell, L., Evrin, P. E., Berggrad, J.:

Serum-$ß_2$-Microglobulin in Renal Disease.
Nephron. 10, 320, 1973

297. Wilson, J. F., Marsa, G. W., Johnson, R. E.:

Herpes Zoster in Hodgkin's Disease.
Cancer 29, 461 - 465, 1971

298. Wolos, J. A., Davey, F. R.:

Depressed Stimulation in the MLR by B-Lymphocytes in Chronic Lymphocytic Leukemia: Failure to Demonstrate a Suppressor Cell.
Clinical Immunology and Immunopathology 14, 77 - 85, 1979

299. Wolos, J. A., Davey, F. R.:

Function of Lymphocyte Subpopulations in Chronic Lymphocytic Leukemia. Activity in the Allogenetic and Autologous Mixed Lymphocyte reaction.
Cancer 45, 893 - 898, 1980

300. Wolos, J. A., Davey, F. R.:

T-Lymphocyte Function in B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia.
Clinical Immunology and Immunopathology 17, 573, 1980

301. Wolos, J. A., Davey, F. R.:

B-Lymphocyte Function in B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia.
British J. Haematology 49, 395 - 403, 1981

302. Worwood, M.:

Serum Ferritin.
CRC Reviews in Clinical Laboratory Sciences 10, 171 - 204, 1979

303. Wright, C. J. E.:

The "Benign" Form of Hodgkin's Disease (Hodgkin's Paragranuloma).
J. Path. Bact. 80, 157 - 171, 1960

304. Wybran, J., Chauter, S., Fadenberg, H. H.:

Isolation of Normal T-Cells in Chronic Lymphocytic Leukemia.
Lancet 1, 126 - 129, 1973

305. Yamashita, U., Lögdberg, L., Berggard, I., Shevach, E. M.:

The Activation of Guinea Pig T-Lymphocytes by Anti-$ß_2$-Microglobulin-Serum.
J. Immunol. 122, 1427, 1979

306. Young, R. C., Corder, M. P., Haynes, H. A., de Vita, V. T.:

Delayed Hypersensitivity in Hodgkin's Disease.
Am. J. Med. 52, 63 - 73, 1972

307. Zeile, G., Roux, A., Gamm, H.:

Herpes Zoster bei splenektomierten Patienten mit M. Hodgkin.
Verh. dtsch. Ges. Im. Med. 80, 1614 - 1616, 1976

308. Ziegler, H. W., Kay, N. E., Zarling, J. M.:

Deficiency of Natural Killer Cell Activity in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia.
Int. J. Cancer 27, 321 - 327, 1981

309. Zuraw, B. L., Nonaka, M., O'Hair, C., Katz, D. H.:

Human IgE Antibody Synthesis in vitro: Stimulation of IgE Responses by Pokewood Mitogen and Selective Inhibition of such Responses by Human Suppressive Factor of Allergy (SPA).
J. Immunol. 127, 1169 - 1177, 1981

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Klinische Chemie am Klinikum Großhadern der Universität München (Direktor: Prof. Dr. M. Knedel) in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Klinik III (Direktor: Prof. Dr. W. Wilmanns) durchgeführt.

Für die Gewährung der Arbeitsmöglichkeit am Institut für Klinische Chemie sowie für die Übernahme des Koreferates danke ich Herrn Prof. Dr. M. Knedel. Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. D. Huhn von der Medizinischen Klinik III für seine Hilfe und Beratung bei Problemen und Fragen bezüglich der Patienten.

Herrn Prof. Dr. A. Fateh-Moghadam möchte ich für die Überlassung des Dissertationsthemas, für die vielen Anregungen bei der Durchführung und die großzügige Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit ganz besonders herzlich danken.

Frau K. v. Stetten möchte ich für die tatkräftige Unterstützung bei der Durchführung der Laboruntersuchungen sehr herzlich danken.

Für die Gestaltung der wissenschaftlichen Zeichnungen danke ich Frau J. Ermisch.

L E B E N S L A U F

13. 01. 1957 geboren in München als Sohn von Prof. Dipl. Ing. Arch. K. Stumpfe und Maximiliane Stumpfe, geb. Rehschütz, Hausfrau.

09. 1963 Eintritt in die Volksschule München-Altperlach (Schule am Pfanzeltplatz), nach vier Jahren

09. 1967 Übertritt in das mathematisch-naturwissenschaftliche Asam-Gymnasium in München.

05. 1976 Ablegen der Reifeprüfung

11. 1976 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München

25. 08. 1978 Physikum an der LMU-München

30. 08. 1979 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung bestanden

21. 08. 1981 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung bestanden

05. 10. 1982 Schriftlicher Teil des dritten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung bestanden

18. 11. 1982 Mündlicher Teil des dritten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung bestanden

22. 11. 1982 Approbation erhalten

01. 02. 1983 Eintritt in die Bundeswehr als Stabsarzt